

BESCHREIBUNG EINER PANMYELOPATHIE UND
EINER HYPOTHYREOSE ALS MÖGLICHE FOLGE
EINER PRIMIDONDAUER THERAPIE

HUBERTUS TORCHALLA

1972

Aus der medizinischen Abteilung des Städtischen
Krankenhauses Landshut

Direktor: Prof. Dr. Landes

Beschreibung einer Panmyelopathie und einer
Hypothyreose als mögliche Folge einer Pri-
midondauertherapie.

Prüfung der fraglichen Wirkung von Primidon
auf den Schilddrüsenstoffwechsel.

Beurteilung der Nebenwirkung von Primidon
auf das Blutbild.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hubertus Torchalla

aus
Landshut

1972



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Landes

Mitberichterstatter:

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 5. 72

Inhaltsverzeichnis

- I. Einleitung: über die Epilepsie.
- II. a) Fallbericht
b) allgemeines über Primidon
 - 1. Nebenwirkungen
c) Nebenwirkungen von Primidon auf das hämopoetische System. Beschreibung einer allgemeinen Knochenmarksschädigung. - Diskussion.
d) Beschreibung einer evtl. iatrogenen Hypothyreose als Folge einer Primidondauertherapie.
- III. Untersuchung von 28 Pat. auf Nebenwirkungen von Primidon auf den Schilddrüsenstoffwechsel und das Blutbild.
 - a) Klin. Untersuchung zum Anfallssyndrom und zur Schilddrüsensituation.
 - b) Allgemeine Laborbefunde
 - c) Labortechnische Schilddrüsendiagnostik
 - 1. 131 -Jodspeicherungstest
 - 2. proteingebundenes 127 -Jod im Serum
 - 3. T₃-in vitro Test (sog. freies T₃)
 - 4. Serumcholesterinspiegel
- IV. Ergebnisse bei 10 Pat. (Schilddrüsendiagnostik: Radiojodtest und Cholesterin)
 - a) 1. Zusammensetzung des Patientenguts.
 - 2. Primidontherapie (Dosis - Zeit)
 - 3. allgemeine Laborwerte
 - b) Beurteilung des Blutbilds
 - c) 1. klin. Schilddrüsendiagnostik
 - 2. Radiojodtest
 - 3. Serumcholesteinspiegel
 - d) Beurteilung der Nebenwirkung von Primidon.
 - e) Beurteilung und Diskussion der Schilddrüsendiagnostik.

V. Ergebnisse bei 18 Pat. (Schilddrüsendiagnostik: PBI- und T3-Test und Cholesterin).

- a) Zusammensetzung des Patientenguts
 - 2. Primidontherapie (Dosis - Zeit)
 - 3. allgemeine Laborwerte
- b) Beurteilung des Blutbilds
- c) 1. klin. Schilddrüsendiagnostik
 - 2. laborchemische Schilddrüsendiagnostik (PBI- und T3-Test)
 - 3. Serumcholesterinspiegel
- d) Beurteilung und Diskussion der Schilddrüsendiagnostik

VI. Abschließende Zusammenfassung.

VII. Literaturverzeichnis

VIII. Lebenslauf

Liste der Abkürzungen.

A:	Anfälle
m:	männlich
w:	weiblich
J:	Jahre
M:	Monate
Hyd:	Hydantoin
Teg:	Tegretal
Barb:	Barbiturate
Chol:	Cholesterin
--:	in den Tabellen keine Antiepileptika
mCI:	Mikro Curie
J:	Jod
P:	Primidon
SJ:	Serumjod

Über die Epilepsie

Die Epilepsie ist eine verhältnismäßig häufige Erkrankung, die etwa 0,5 % der Bevölkerung betrifft. Charakteristisch für sie ist das anfallsweise Auftreten von Bewußtseinsstörungen mit, aber auch ohne motorische Phänomene. Elektrophysiologisch liegt eine abnorme synchrone Entladung von Ganglienzellen vor, die vielfach, aber nicht immer durch das EEG erfaßt werden kann.

Die Ursache für das Anfallsleiden kann auch heute oft noch nicht - trotz differenzierter technischer Untersuchungsmethoden - geklärt werden. Aber auch bei einer Erfassung der Ursache ist eine kausale Therapie nur in den seltensten Fällen möglich; der größte Teil bleibt medikamentösen Maßnahmen vorbehalten, die sich gegen das Anfallssyndrom und seine Begleiterscheinungen richten.

Wegen der Verschiedenheit der Anfälle ist es auch in der nächsten Zukunft nicht zu erwarten, daß man mit einem einzigen Medikament auskommen wird. Nicht jedes Antiepileptikum wirkt gleichgut auf jede Anfallsart. Die Wahl des Mittels wird im wesentlichen von Anfallscharakter und der Abhängigkeit vom Tagesrhythmus beeinflußt und es bleibt der Kunst des Therapeuten überlassen, das individuell wirksamste herauszufinden.

Da die Epilepsie meist keine akute Krankheit ist, bedeutet ihre Behandlung eine Langzeittherapie, was sowohl an das Medikament hinsichtlich seiner therapeutischen Breite als auch an den behandelnden Arzt hohe Anforderungen stellt.

Sämtliche Antikonvulsiva sind Substanzen, die lipoidlöslich sind, in das ZNS eindringen und die Krampfschwelle des Gehirns heraufsetzen. Leider ist die Spezifität der bis heute bekannten Antiepileptika noch nicht genügend groß, um nur das Anfallssyndrom zu unterbinden. Wie bei den meisten am ZNS angreifenden differenten Medikamenten werden auch durch die Antikonvulsiva, wie auch bei der Pharmakotherapie der Psychosen andere Hirnfunktionen beeinträchtigt.

Entsprechend der Art des Grundleidens ist eine Dauertherapie erforderlich, was meist ein erhöhtes Risiko bedeutet.

Ein Medikament kann nur dann zur Langzeittherapie verwendet werden, wenn seine Nebenwirkungen gering und fatale Neben-

wirkungen äußerst selten sind.

Auch bei den Antiepileptika sind Nebenwirkungen auf andere Organsysteme bekannt und können mitunter ein lebensbedrohliches Ausmaß annehmen. Knochenmarkschädigungen, Leberintoxikationen, toxische Hautschäden und nephrotische Syndrome sind beschrieben worden.

Da sich die Hauptwirkung dieser Pharmakagruppe, nämlich die Krampfunterdrückung, ~~addi~~.tiv verhält, die unerwünschten Nebenwirkungen aber meist unterschiedlich sind, sich also nicht addieren, ist oft eine kombinierte Therapie mit verschiedenen Antiepileptika sinnvoll und notwendig.

Stets sollte man sich jedoch vor Augen halten, daß kein Antiepileptikum frei von Nebenwirkungen ernster Natur und ohne subjektiv störende Begleiterscheinungen ist.

Fallbericht...Vorgeschichte:

1953 trat bei einem 26jährigen, bis dahin gesunden Mann nach plötzlichem Stirnkopfschmerz ein Pelzigkeitsgefühl der rechten Gesichtshälfte und ein Krampfstupand der rechten Körperhälfte auf. Nach 5 Minuten Bewußtlosigkeit waren der rechte Arm und das rechte Bein hemiparetisch und der Patient konnte nicht mehr sprechen.

In der Nervenlinik der Universität München wurde eine Hemiparese rechts und eine motorische Aphasie diagnostiziert.

Als Ursache fand man bei der Darstellung der linken Karotis einen Verschluss der linken Media knapp 1,5 cm nach deren Abgang. Verlaufskontrollen nach 15 und 40 Tagen zeigten ein normal durchgängiges Gefäß.

Trotz 3monatiger therapeutischer Maßnahmen änderte sich die rechtsseitige Spastik unwesentlich und die Sprachstörungen bestanden weiterhin.

Ein halbes Jahr nach diesem akuten Ereignis kam es zu Jackson'Anfällen und generalisierten Krampfanfällen.

Bei einer erneuten Klinikaufnahme zeigte das EEG über der linken Hemisphäre deutliche Anomalitäten. Im PEG fand man eine Erweiterung der linken Ventrikelräume. Die Diagnose 'Substanzmin- derung des Gehirns'. 'Hydrozephalus internus'. Als Antiepileptika erhielt der Patient Comital 2x1 Tablette und Luminal 3x1 Tablette.

3 Jahre später, 1955, kam es trotz der antikonvulsiven Therapie zu ein bis zwei Jackson'artig beginnenden und im Anschluß daran großen Anfällen pro Woche.

Eine Aufnahme in der II.Medizinischen Klinik der Universität München erfolgte. Die rechtsseitige Spastik und die Sprach- störung waren unverändert. Die durchgeführten differenzierten diagnostischen Maßnahmen, Liquor, PEG, Karotisangiogramm und EEG ergaben keinen sicheren Hinweis für einen Tumor. Der Patient wurde jedoch zur genaueren Abklärung in die Neuro- chirurgie verlegt. Hier fand man temporo occipital links:eine zystische Degeneration der Hirnwindungen, wobei die Zysten im Bereich der sylvischen Furche weit in die Tiefe reichten.

Temporo basal:zahlreiche verschmälerte Hirnwindungen.

Abschließende Diagnose: 'Mikrogyrie und zystische Degeneration

von Hirnwindungen bei einem linksseitigen Hydrozephalus. Als Ursache wurde ein Geburtstrauma in Erwägung gezogen und in entferntester Weise dachte man an ein zystisches Astrozytom.

Operativ wurden die Zysten abgetragen und eine Kommunikation mit dem Subarachnoidalraum hergestellt.

Zu einer klinischen Besserung kam es nicht; eine antikonvulsive Therapie (Comital 2 x 1 Tabletten und Luminal 3 x 1 Tablette) war weiterhin notwendig.

Ca. 4 Jahre hatte der Patient höchstens einen Anfall (meist Jackson und Grand Mal) pro Monat. Mitte 1960 wurde der Patient nach 4 großen Anfällen in einer Woche wiederum in der Nerven-klinik der Universität aufgenommen.

Der neurologische Befund (rechte Spastik und Sprachstörungen) war unverändert. Das EEG und PEG war pathologisch, zeigte jedoch keine Änderung zu den Vorbefunden. Die linksseitige Karotisangiographie ergab ein durchgängiges Gefäß.

Der körperliche Befund, die Röntgenaufnahme der Thorax sowie die Laborwerte waren unauffällig.

Der Patient wurde von Comital und Luminal auf Mylepsinum 3 x 1 Tablette (0,75 g/die) eingestellt. Das Medikament vertrug der Patient ausgezeichnet, die Anfallszahl ging zurück. Das EEG blieb pathologisch verändert.

Weiterer Verlauf unter Mylepsin-Therapie:

Bei der Berichterstattung über den Krankheitsverlauf werden die weiteren stationären Aufnahmen nach folgendem Schema gegliedert:

1. Umstand der Aufnahme
2. Körperlicher Befund (interner und neurologischer Status, Gewicht, RR und Puls)
3. Angaben zur psychischen Situation
4. Klinische Daten (BKS, Blutbild, Urinstatus, Harnstoff, Blutzucker, Elektrophorese, Transaminasen, alkalische Phosphatasen, Elektrolyte und Cholesterin). Nur Normalabweichungen werden angegeben.

5. Laborchemische Tests.
6. Routinemäßige technische Untersuchungen (EKG und Röntgenaufnahmen des Thorax).
7. Symptome für eine Schilddrüsenfunktionsstörung.
8. Radiojodtest und seine Beurteilung.
9. Abschließende Beurteilung, Therapie und Verlauf.

1961 wurde der Patient appendektomiert; der Verlauf war komplikationslos. M y l e p s i n 3 x 1 Tablette wurde weiter verabreicht und der Patient hatte höchstens einen Anfall pro Monat. Während des 3-wöchigen stationären Aufenthaltes wurde kein Anfall beobachtet.

1962 war der Patient für 3 Monate im Hirnverletztenheim wegen seiner Sprachstörungen (motorische und sensorische Aphasie). M y l e p s i n wurde auf 3 x 2 Tabletten (1,5 g/die) erhöht, da mehrere Jackson und auch große Anfälle auftraten. Nach einem halben Jahr wurde M y l e p s i n auf 3 x 1 Tablette (0,75 g/die) reduziert.

1963

Umstand der Aufnahme: Trotz regelmäßiger Medikamenteneinnahme seit 3 Wochen alle 3 Tage meist morgens einen großen epileptischen Anfall. Körperlich fühlte sich der Patient müde und abgeschlagen.

Körperlicher Befund: Spastik der rechten Körperhälfte, Motorische Aphasie, Gewicht 90 kg (Größe 1,74 m) RR 130/80, Puls 72 pro Minute regelmäßig.

Angaben zur psychischen Situation: Neigung zu aggressivem Verhalten, mangelnder Antrieb und Leistungsfähigkeit.

Klinische Daten: BKS 14/37, Cholesterin 200 mg%

Laborchemische Tests: AST 900, Thorn Test o. B.

Technische Untersuchungen: Röntgen Thorax und EKG unauffällig.

Symptome für eine Schilddrüsenerkrankung: Auffällige Gewichtszunahme. Bei einer Größe von 1,74 m 90 kg (Gewicht 1953 75 kg) und seit einem Vierteljahr insgesamt 5 kg.

1. Radiojodtest: Normale Speicherkurve. Szintigramm unauffällig bei normal großer Schilddrüse. Euthyreote Stoffwechsellaage.

Therapie und Verlauf: Da der Thorn Test und auch der Radiojodtest im Normbereich lagen, kam für die Fettsucht in erster Linie eine alimentäre Ursache in Frage. Nachdem Mylepsin wieder auf 4 x 1 Tablette (1 g/die) erhöht wurde, wurde während des 2-monatigen stationären Aufenthaltes kein Anfall beobachtet. Unter der Therapie mit mäßig hohen Dosen von Penicillin und Prednison normalisierte sich die Blut-senkung. Zusätzlich erhielt der Patient noch Librium 3 x 1 Tablette.

Ein Jahr später wurde der Patient wegen Schmerzen im Bereich der linken Thoraxhälfte und im linken Kniegelenk zur stationären Behandlung aufgenommen. Die BKS (30/40) und der AST (300) waren mäßig erhöht. Eine rheumatische Polyarthritis wurde in Erwägung gezogen. Mehrere Wochen wurden Antibiotika und Prednison verabreicht.

M y l e p s i n 4 x 1 Tablette (1 g/die) wurde weiter gegeben; 2 generalisierte Krampfanfälle traten nachts innerhalb von 2 Monate auf.

1965

Umstand der Aufnahme: (II. Med. Uni München) Mehrere kurze hintereinander folgende generalisierte Krampfanfälle (antiepileptische Therapie mit M y l e p s i n 4 x 1 Tablette) wurde nicht unterbrochen).

Körperlicher Befund: Keine Änderung der pathologischen Neurologie der rechten Seite. Geringgradige Sprachverschlechterung. Derbe, leichte Ödeme an beiden Beinen. RR 130/80, Puls 72 pro Minute, Gewicht 94 kg.

Angaben zur psychischen Situation: Geistige Verlangsamung und eine Teilnahmslosigkeit.

Klinische Daten: BKS 11/15, Cholesterin 270.

Laborchemische Tests: AST 900.

Technische Untersuchungen: EKG und Thorax, Pyelogramm o. B.

Symptome für eine Schilddrüsenerkrankung: Weitere Gewichtszunahme auf 94 kg. Die Neigung zu Beinödemen, für die weder eine kardiale, noch eine renale Ursache gefunden wurde und die geistige Verlangsamung.

2. Radiojodtest: Etwas zu hohe Speicherkurve mit einem unauffälligen Szintigramm, einer normal großen Schilddrüse. Euthyreotische Stoffwechsellage bei einem PBI von 3,4 mg% (unterste Grenze der Norm) und einem Cholesterinwert von 271 mg% (maximal 250).

Abschließende Beurteilung und Verlauf mit Therapie: Erneut wird die Diagnose einer alimentären Adipositas gestellt, ein auslösendes Moment für die kurzfristige Anfallshäufung fand sich nicht. Während der 2-wöchigen stationären Abklärung bei gleichbleibender Mylepsin-Therapie (4 x 1 Tablette) kam es zu keinem Krampfanfall. Ungeklärt blieb die Neigung zu den Beinödemen. Mylepsin 4 x 1 Tablette wurde weiter verabreicht.

1966

Umstand der Aufnahme: Patient nahm seit einem halben Jahr Mylepsin 3 x 1 Tablette und hatte weiterhin durchschnittlich einen großen Anfall pro Monat. Seit etwa 3 Monaten wurde der Patient motorisch und geistig langsamer und war in den letzten Tagen vor der Aufnahme ohne jede Anteilnahme, die Sprache in ihrer Artikulation völlig unverständlich.

Körperlicher Befund: Rechtsseitige Spastik, Ruhedyspnoe ohne perkutorische und auskultatorische pathologische Phänome von seiten der Lunge und des Herzens. RR 130/80. Puls 80 pro Min. regelmäßig. Gewicht 92 kg. (Die übrigen körperlichen Veränderungen werden unter dem Symptom einer Schilddrüsenerkrankung angeführt.)

Angaben zur psychischen Situation: Kontaktaufnahme fast nicht möglich; Patient ist müde und völlig interesselos.

Klinische Daten: BKS 20/40, Blutbild HgB 52 %, Erys 2,66 FI 1,0. Leukozyten 2800 (mit rel. Lymphozytose von 56 %). Thrombozyten 155000 Retikulozyten 6 % FE: 100 Gamma%. Cholesterin 300 mg%. (max. 250 mg%).

Die übrigen Laborwerte waren unauffällig.

Laborchemische Tests: AST 600

Zur Abklärung der Anämie: Erythrozytenresistenz, Price Jones Kurve, Kälteagglutination und Coombstest negativ.

Technische Untersuchungen: Röntgenbild des Thorax: Lunge o. B. Cor geringgradig beidseits dilatiert. EKG: Erregungs-rückbildungsstörung und T-Abflachung.

Symptome für eine Schilddrüsenerkrankung: Trockene kühle Haut, die pastöse Schwellung des Gesichts sowie ein prätibiales Ödem. Rauher, heiserer Tonfall der Sprache. Psychische Verlangsamung und das Übergewicht von 92 kg.

3. Radiojodtest: Eine Speicherung von 5 % nach 2 Stunden, von 6 % nach 6 Stunden und keine Speicherung nach 24 und 48 Stunden. Diagnose: Myxödem.

Um ein primäres Myxödem auszuschließen, wurde nach 14 Tagen unter Thyreotropin-Stimulation mit 10 IE ein erneuter Radiojodtest durchgeführt.

4. Radiojodtest: Keine Erhöhung der Speicheringwerte. Abschließende Diagnose: Primäres Myxödem.

Abschließende Beurteilung, Therapie und Verlauf: Das klassische klinische Bild des Myxödems bestätigte der Radiojodtest. Ein sekundäres Myxödem schied nach dem Thyreotropin-Stimulationstest aus.

Als einleitende Therapie erhielt der Patient über einen Monat Thybon (L-Thyronin) 6 x 20 μ g/die und anschließend 3 x 20 μ g/die. Weiterhin wurde über 20 Tage Penicillin, über 30 Tage Urbason und über einen größeren Zeitraum Librium und Ronicol verordnet. Unter der Schilddrüsen-Hormon-Gabe kam es zunächst zu einer Aufhellung der Psyche. Der Patient zeigte wieder Anteilnahme, war geistig regsamer. Der heisere Tonfall der Stimme und die myxomatösen Hautveränderungen schwanden.

Innerhalb von 3 Monaten ging das Gewicht von 92 kg auf 73 kg zurück, die Cholesterinwerte senkten sich unter der Therapie von 300 mg% auf 200 mg%.

M y l e p s i n , das zunächst in einer Dosis von 3 x 1 Tablette täglich weiter gegeben wurde, wurde nach einem nächtlichen Anfall auf 4 x 1 Tablette erhöht.

Klinisch unbefriedigend und diagnostisch ungeklärt blieben jedoch die Blutbildveränderungen mit einem HgB von 68 %, Erys 3,48 - FI 1,0 - Leukozyten 3800 (normale Aufteilung), Thrombozyten 155.000 und Retikulozyten 6 %.

1967

(7 Monate nach der letzten stationären Behandlung)

Umstand der Aufnahme: M y l e p s i n 4 x 1 Tablette, Thybon 3 x 20 mg/die wurden regelmäßig eingenommen.

Seit einigen Tagen mehrere große Anfälle und ein allgemeines Krankheitsgefühl sowie seit einem Monat wieder eine zunehmende Teilnahmslosigkeit.

Körperlicher Befund: "eutliche Dyspnoë in Ruhe. Blasse Schleimhäute, verstärkte rechtsseitige Spastik. RR 140/100. Puls 80 pro Minute regelmäßig. Gewicht 85 kg (vor 6 Monaten 73 kg).

Angaben zur psychischen Situation: Stuporöse Bewußtseinslage, Adynamie, weinerlicher Affekt.

Klinische Daten: BKS 20/40. Blutbild - Anämie (HgB 46 %, Ery 2,3 - FI 1,0) Leukopenie 1200 (mit rel. Lymphozytose von 46 %). Thrombopenie 120.000. Retikulozyten keine.

FE-Spiegel 100 Gamma%. Elektrophorese: normales Gesamteiweiß, leicht erniedrigte Albumine, bei geringgradig erhöhte Alpha 2 und Gamma Globuline.

Cholesterin 300 mg% (vor 7 Monaten 200 mg%). Die übrigen Laborwerte waren nicht pathologisch.

Technische Untersuchungen: Röntgenbild der Lunge und des Herzens war unauffällig. Im EKG wiederum eine leichte Erregungsrückbildungsstörung.

Symptome für eine Schilddrüsenerkrankung: Blasse kühle Haut, das gedunsene Gesicht und die prätibialen Ödeme sowie die Heiserkeit der Stimme. Ferner die erneute Gewichtszunahme, die abgeschwächten Reflexe der gesunden Seite und die verstärkte Spastik rechts.

5. Radiojodtest: Die Jodaufnahme war 18 % in 24 und 48 Stunden. Im Szintigramm zeigte sich eine geringe Speicherung bei einer nicht vergrößerten Schilddrüse. Diagnose: Myxödem.

Abschließende Beurteilung, Therapie und Verlauf: Den erneuten klinischen Verdacht auf eine hypothyreote Stoffwechsellage bewies wiederum der Radiojodtest. Im Vordergrund des Krankheitsbildes stand jedoch diesmal das stark pathologisch veränderte Blutbild mit einer

- 1.) normochromen Anämie
- 2.) Leukopenie mit relativer Lymphozytose
- 3.) Thrombopenie
- 4.) das Fehlen von Retikulozyten.

Damit waren die Kriterien für eine allgemeine Markschädigung erfüllt. In Anbetracht der Schädigung des gesamten blutbildenden Systems wurde an eine "chronische Noxe" gedacht.

Mylepsin hatte der Patient 7 Jahre als Dauerpatient erhalten. (Durchschnittsdosis 4 x 1 Tablette (1,0 g/die), aber auch über längere Zeitabschnitte 3 x 2 Tabl. (1,5 g/die). 10 Tage nach der Klinikaufnahme wurde Mylepsin abgesetzt. Als Antikonvulsiva erhielt der Patient Luminal 4 x 1 Tabl. und Tegretal 3 x 1 Tabl. (3 x 200 mg).

Weitere medikamentöse Maßnahmen: Erhöhung von Thybon 4 x 20 mg/die (vorher 3 x 20 mg/die), Paraxin, Prednison, Folsäure (2 x 5 mg/die) und Vit. B 12.

10 Tage nach Beendigung der Mylepsin-Therapie kam es zu einer deutlichen Besserung des roten und weißen Blutbildes und zu einem Anstieg der Thrombozyten.

Nach 30 Tagen war das Blutbild im Normbereich (rotes Blutbild: HgB 92 %, Erys 4,3 - FI 1,06, Leukos: 4100 mit Lymphozytenzahl, Thrombozyten 138.000).

Auch nach Absetzen von Folsäure und Vitamin B 12 kam es zu keiner Verschlechterung des Blutbildes.

Zugleich mit dem Absetzen von Mylepsin fiel eine deutliche Änderung der Psyche des Patienten auf. Die Benommenheit, Apathie und Schläfrigkeit schwanden. (Auch der Cholesterinwert ging nach wiederholten Kontrollen von seinem Aufnahmewert von 300 mg% auf 200 mg% zurück.

Das Gewicht, das bei der Aufnahme 85 kg betrug, war nach 2 Monaten auf 82 kg. gesunken.

6. Radiojodtest: (2 Monate nach Mylepsin-Absetzung und 10 Tage nach Thybon-Absetzung)

Normale Jodaufnahme einer nicht vergrößerten homogen speichernden Drüse. Kein Anhalt mehr für eine Hypothyreose.

Euthyreotie Stoffwechsellaage.

Patient blieb körperlich wie psychisch in seinem guten Zustand, die Spastik und die Sprachstörung, soweit sie im Zusammenhang mit seiner Primärerkrankung standen, waren natürlich unbeeinflusst. Die cerebralen Krampfanfälle auf ein erträgliches Maß von einem Anfall pro Monat reduziert.

Nach weiteren 3 Monaten waren die Laborwerte sämtlich im Normbereich, das Cholesterin 200 mg%.

7. Radiojodtest: (3 1/2 Monate nach Thybon- und 5 1/2 Monate nach Mylepsinabsetzung)

Etwas langsamere, jedoch unauffällige Jodspeicherkurve bei einer nicht vergrößerten Schilddrüse. Euthyreoter Stoffwechsel.

Zusammenfassung der Kasuistik

1953 erkrankte ein 26-jähriger Mann plötzlich an einer Hemiparese rechts mit einer motorischen Aphasie. Ein Karotisangiogramm der Gegenseite ergab einen Verschluss der rechten Media, der nach 4 Wochen zurückgegangen war. Eine Besserung der klinischen Symptome trat nicht ein.

Ein halbes Jahr später kam es zu Jackson'Anfällen, teils mit generalisierten Krampfanfällen. Das PEG zeigte ein linksseitig erweitertes Ventrikelsystem.

1955 wurde neurochirurgisch bei der Ausschlußdiagnose eines Tumors eine Mikrogyrie und zystische Degeneration von Hirnwindungen neben dem linksseitigen Hydrozephalus festgestellt. Als Ursache kam am ehesten ein Geburtstrauma in Frage.

Antiepileptisch wurde der Patient, der seit dieser Zeit arbeitsunfähig war, über 6 Jahre mit Comital, 2x1 Tablette und Luminal, 3x1 Tablette behandelt.

1960 nach einer Verschlechterung des Anfallsleidens erfolgte eine Umstellung auf Mylepsin.

Nach einer längeren Phase der Besserung der zerebralen Krampfanfälle wurde der Patient 1963 und 1965 wegen einer Anfallshäufung erneut stationär aufgenommen. Bei den klinischen Untersuchungen dachte man wegen des Übergewichts und der geistigen Verlangsamung an eine Störung des Schilddrüsenstoffwechsels. Das Ergebnis beider Radiojodtests ergab eine Euthyreose.

1966 nach 6-jähriger Dauertherapie mit Mylepsin (meist 4x1 Tablette/die) waren wiederum mehrere Anfälle und eine zunehmende Apathie der Grund für die Klinikeinweisung. Die für eine Hypothyreose typischen Symptome, eine trockene, kühle Haut, eine pastöse Schwellung des Gesichts und praetibiale Ödeme und der heisere Tonfall der Stimme fielen auf. Das Gewicht war 94 kg, der Cholesterinwert 300 mg%.

Der Radiojodtest und eine Wiederholung nach Thyreopinstimulation: Primäres Myxödem.

Unter Thybonsubstitution schwanden die myxömatösen Erscheinungen. Das Gewicht war nach 3 Monaten 73 kg, der Cholesterinwert 200 mg%. Ungeklärt trotz diagnostischer Maßnahmen (Erythrozytenresistenz, Coombs' Test, Kältagglutination) blieb das pathologische Blutbild

(HGB 68%, Erys 3,48 - FI 1,0); Leukozyten 3.800, Thrombozyten 158.000, Retikulozyten 6%. Mit Mylepsin, 4x1 Tablette und Thybon, 3x20 mg/die wurde der Patient entlassen.

1967 (7 Monate später) wurde das Krankheitsbild wiederum trotz Fortsetzung der Therapie mit Schilddrüsenhormen von den Symptomen einer Hypothyreose beherrscht.

Der erneute R a d i o j o d t e s t: Hypothyreote Stoffwechsel-lage. Die Blutbildveränderungen mit einer Anämie (HGB 46%, Erys 2,3 - FI 1,0); eine Leukopenie 1.200 mit einer relativen Lymphozytose) und einer Thrombopenie von 120.000 ergaben eindeutig eine allgemeine K n o c h e n m a r k s c h ä d i g u n g.

Nach Absetzen von Mylepsin (Ersatz durch Luminal und Tegretal) und nach Folsäure und Vitamin-B-12-Gabe war das Blutbild nach kürzester Zeit wieder im Normbereich und blieb es auch, nachdem auf diese Medikamente verzichtet wurde.

Zugleich mit der Besserung des Blutbilds fiel der Rückgang der Hypothyreoten Symptome auf.

Ein R a d i o j o d t e s t (2 Monate nach Mylepsinabsetzung und 10 Tage nach Thybonabsetzung) ergab eine euthyreote Schilddrüsenstoffwechsellaage. Das gleiche Ergebnis gab die Wiederholung des R a d i o j o d t e s t s 3 Monate später. Das Blutbild und sämtliche anderen Laborwerte lagen im Normbereich.

Nach diesem Krankheitsverlauf stehen als schwerwiegende Nebenwirkungen einer Primidondauertherapie 2 Fragen zur Diskussion:

1. Eine toxische, allgemeine Markschädigung.
2. Die Beeinflussung des Schilddrüsenstoffwechsels bzw. die Entwicklung einer Hypothyreose.

Allgemeines über Primidon

Primidon (5 Phenyl - 5 Äthyl - Hexahydropirimiden - 4,6 - Dion). Primidon (Mylepsinum) wurde 1949 von B o g u e und C a r r i n g t o n entwickelt und im Tierexperiment hinsichtlich seiner antikonvulsiven Wirkung und Toxizität überprüft. Kurze Zeit später wurden die Ergebnisse von G o o d m a n und Mitarbeitern bestätigt.

Chemische Daten

Die farblose, geschmacklose Substanz weicht hinsichtlich ihrer chemischen Struktur von den am häufigsten verwendeten Antiepileptika ab (Barbitursäure, Hydantoin, Oxazolidin und Succinimiderivaten. Man kann Primidon jedoch als ein Derivat von Phenobarbital betrachten, bei dem der Sauerstoff der Barbitursäure durch 2 Atome Wasserstoff ersetzt wurde.

Stoffwechsel

Oral verabreicht (Tageshöchstosis 1,5 g - 1 Tablette 0,25 g) wird Primidon bis zu 80% resorbiert und die maximale Serumkonzentration 4 Stunden nach Einnahme erreicht. Noch nicht vollständig geklärt ist der Stoffwechsel von Primidon. Die Leber und Niere scheinen dabei eine wesentliche Rolle zu spielen. Durchschnittlich werden ca. 70% der oral verabreichten Dosis im Urin ausgeschieden, zum Teil als Primidon und zum anderen Teil als Stoffwechselprodukt Phenyläthylmalondiamid. Mit Sicherheit wird Primidon im Körper durch Biotransformation zu seinem Oxydationsprodukt Phenobarbital abgebaut. Nach tierexperimentellen Ergebnissen scheint es möglich, daß bis zu 50% der antikonvulsiven Aktivität von Phenobarbital getragen werden.

Wirkung von Primidon auf das Anfallssyndrom:

Wie zu erwarten war, erwies sich auch Primidon nicht als ein Allheilmittel gegen jede Anfallsart. Nach den heutigen, jahrelangen Erfahrungen gilt es als Mittel der Wahl bei der größten Zahl der Grand-mal-Anfälle vom Aufwuchtyp. Bei den psychomotorischen Anfällen, der diffusen Form der großen Anfälle, den myoklonischen Petit-mal-Anfällen und den fokalen Anfällen zeigt es eine gute bis mäßige Wirksamkeit.

Anderen Antiepileptika wird bei der Schlafform der großen Anfälle der Vorrang eingeräumt.

Eine wirksame Anwendung bei den BNS-Anfällen und den Absencen bleibt wohl auf Einzelfälle beschränkt. In Frage gestellt werden darf der therapeutische Effekt von Primidon bei Trigeminalneuralgien.

Eine Kombination von Primidon mit allen anderen Antikonvulsiva ist gut möglich und bei vielen Patienten eine Notwendigkeit. Alle Autoren sind sich darüber einig, daß Primidon allmählich abzubauen ist. Mit diesem Vorgehen soll der oft anfängliche hypnotische Effekt abgefangen werden.

Nebenwirkungen von Primidon:

Die Bereitschaft eines Anfallskranken, ein Medikament ständig einzunehmen, wird in erster Linie von dem Grad der Anfallsfreiheit, aber auch von den für den Patienten unangenehmen Nebenwirkungen des Pharmakos abhängen.

Wie zu erwarten war, ist auch Primidon nicht frei von unerwünschten Begleiterscheinungen.

a) Am häufigsten sind Beeinträchtigungen der psychischen Situation.

1. Schläfrigkeit, bei 50% der Patienten zu Beginn der Therapie, die sich aber meist bei einer Fortsetzung wieder zurückbilden soll. Mitunter kann diese aber so stark sein, daß eine Primidonzufuhr beendet werden muß.
2. Psychopathologische Reaktionen: Depressive Verstimmungen, Euphorie und hysteriforme Versagenszustände, lethargische Haltung, Verwirrtheit und Konzentrationsschwäche.

b) Neurologische Symptome

1. Ataxie - die Angaben schwanken zwischen 3 und 20%.
2. Sprachstörungen
3. Schwindel
4. Nystagmus
5. Akkomodationsstörungen

Bei einer gelegentlichen und seltenen Idiosynkrasie können diese Symptome schon nach einer Einzeldosis auftreten, aber auch dann, wenn das Mittel längere Zeit gut vertragen wird.

In einem solchen Fall muß stets an eine ~~Kumulation~~ oder Überdosierung gedacht werden.

c) Unerwünschte Begleitsymptome bei anderen Organsystemen sind selten.

1. Vom Magen-Darmtrakt: Erbrechen, Leibschmerzen und Anorexie.

2. Von seiten der Niere.

Durst und Polyurie.

Ödeme der Beine ohne renale oder kardiale Ursache.

Hautveränderungen: Meist ein ^{*}möbiliformes Exanthem am 7. und 10. Behandlungstag.

Symptome einer Überdosierung oder Kumulation bei Primidon:

Diese ähneln im wesentlichen denen von Barbituraten. Störungen des Gleichgewichtsapparates sollen meist das erste Zeichen sein. Aber auch Bewußtseinstrübung, Lethargie, Denkerschwerung und eine euphorische Stimmungslage können auftreten.

Die Nebenwirkung auf das hämopoetische System wird im Hauptteil diskutiert.

Die Nebenwirkung von Primidon auf das hämopoetische System unter kurzer Berücksichtigung der anderen am häufigsten verwendeten Antiepileptika.

Beschreibung einer allgemeinen Markschiidigung nach Primidon und ihr Verlauf unter therapeutischen MaBnahmen.

Die Nebenwirkungen der Antikonvulsiva auf das Knochenmark bzw. das Blutbild sind die klinisch bedeutsamsten und mitunter bedrohlichsten. Hämatalogische Veränderungen während der Therapie mit jeder Art von Antiepileptikum sind immer wieder beschrieben worden.

Man kann sie unterteilen in gutartige, reversible, wie z.B. eine Leukopenie oft zu Beginn der Therapie, die kein Absetzen des Medikaments erfordern und in ernsthafte, die zu einem tödlichen Ausgang führen können.

Betroffen werden kann der Erythrozyt, der Leukozyt und Thrombozyt allein oder in Kombination.

Die Veränderungen können folglich unterteilt werden:

1. Anämie (meist hyperchrome Anämie)
2. Leukopenie mit oder ohne Agranulozytose
3. Thrombozytopenie mit oder ohne hämorrhagische Diathese
4. Panmyelopathie, aplastische Anämie.

Als Ursache diskutiert werden eine direkte zytotoxische oder allergische Reaktion (Nachweis von Eosinophilie, inkompletten Antikörpern und positivem LE-Phänomen).

Im Hinblick auf die Toxizität auf das blutbildende Organ stehen die Hydantoinderivate, davon das Mesantoin (3 - 5 Methyl - 5 - Äthyl - 5 - Phenylhydantoin) mit einer größeren Toxizität als Zentropil oder Epanotin (5-5 Diphenylhydantoin) neben den Oxazolidinderivaten (hier Trimethadion toxischer als Paramethadion) an erster Stelle. Die Barbitursäurederivate, das Primidon und die Succinimide zeigen eine entschieden geringere Neigung zur pathologischen Beeinflussung des Blutbildes.

Anämien (meist megalozytär)

treten am häufigsten nach Hydantoinderivaten und Primidon auf. Die therapeutische Wirksamkeit mit Folsäure ist gesichert. Einige Fälle sollen auch auf Vitamin B 12 allein ansprechen.

Leukopenien und Agranulozytose

1937 wurde von Plumm die erste Agranulozytose nach Barbituraten, dem zu dieser Zeit^{am} weitesten verbreiteten Antikonvulsivum bekannt
.....

Nach den heutigen Erfahrungen tritt diese Nebenwirkung meist nach Hydantoinderivaten (Mephenytoin mehr als Phenytoin 5-5 Diphenylhydantoin) und den Oxazolidinderivaten (Trimethadion häufiger als Paramethadion) auf.

Nach Barbituraten, Primidon und den Succiminiden sind eine Leukopenie und speziell eine Agranulozytose viel seltener.

Thrombozytopenien

Bis zum heutigen Tage sind nur einige Fälle in der gesamten Literatur bekannt. Hydantoinderivate wurden mehr als Haupttherapeutikum gegeben.

1968 beschrieb R o z i b i c k a t t eine Thrombozytopenie nach Primidon-Dauertherapie.

Panmyelopathie (aplastische Anämie)

Sie stellt die gefährlichste Komplikation einer antiepileptischen Dauertherapie dar und ist in ihrem prognostischen Verlauf ungünstig.

Im peripheren Blutbild findet man eine normochrome oder hyperchrome Anämie, eine Leukozytopenie meist mit einer relativen Lymphozytose und eine Thrombozytopenie. Die Retikulozytenzahl ist in der Regel vermindert. Das Knochenmark... ist zellarm.

Die meisten Knochenmarkaplasien entwickeln sich nach Hydantoinderivaten (hauptsächlich Mesantoin) und Oxazolidinderi-

vaten (Trimethadion).

Robins beschrieb bis 1962 48 Fälle aus der Literatur, von denen es bei 37 Patienten zu einem tödlichen Ausgang kam. 2/3 (77%) der Patienten hatten Mesantoin allein oder in Kombination mit anderen Antiepileptika erhalten. 10 Patienten waren auf Trimethadion eingestellt. Ein anderer Teil der Patienten hatte mehrere Antikonvulsiva erhalten, so daß es unmöglich schien, ein einziges dafür verantwortliches herauszufinden. Eine Ausnahme ist das Auftreten eines Falles nach Succinimiden und eines nach Diamox.

P r i m i d o n

Unter den Antikonvulsiva hat Primidon eine ausgesprochen niedrige Tendenz zur toxischen Beeinflussung des hämopoetischen Systems. Veränderungen der Erythropoese sind häufiger als die des weißen Blutbildes.

A n ä m i e (megaloplastere Form)

Als klinische Symptome bietet diese medikamentöse Anämie meist die Zeichen einer funikulären Myelose mit schweren Stomatitiden und Gingivitiden. Eine Hunter'sche Glossitis soll dabei nicht vorkommen.

Der Eisenspiegel, das Vitamin B12 im Serum und die Vitamin-B12-Resorption sind normal.

Therapeutisch wurde bei sämtlichen Fällen beobachtet, daß die Gabe von Vitamin C und B6 erfolglos ist. Vitamin B12 führt lediglich zu einer Retikulozytenkrise ohne Besserung des Blutbildes.

Das Mittel der Wahl stellt die Folsäure dar, die auch dann zu einem Rückgang der Blutveränderungen führt, wenn die Primidon-Therapie fortgesetzt wird.

Unbekannt ist der Angriffsmechanismus, der einige derartige

Störung ergibt. Als Hypothese wird eine Beeinflussung auf der Stufe der Nucleinsäurensynthese angenommen, die von Vitamin B12 und Folsäure gesteuert wird und auf einem Interferenzmechanismus oder einer toxischen Fermentblockade beruht.

Leukopenie und Agranulozytose

Nur gelegentlich soll Primidon zu einer Leukopenie führen. Meist handelt es sich zu Beginn der Therapie um eine passagere Leukopenie mit relativer Lymphozytose oder einer Lymphozytose allein. Aber auch während der Therapie kann es zu einer Reduzierung der Leukozytenzahl kommen, die ein Absetzen des Medikaments notwendig macht. Die schwerwiegende Komplikation der Agranulozytose ist eine Ausnahme.

Thrombozytopenie

Die Verminderung der Thrombozytenzahl allein ohne Mitbeteiligung der anderen Blutkörper ist die seltenste hämatologische Komplikation aller Antikonvulsiva.

1968 (Rozbickatt) wird die erste Thrombozytopenie unter Primidon-Dauertherapie beschrieben.

Eine Panmyelopathie nach Primidon-Therapie ist unbekannt.

Beschreibung einer allgemeinen Markschädigung nach
Primidon und ihr Verlauf unter therapeutischen Maßnahmen.

Nach 6jähriger Primidon-Dauertherapie (durchschnittlich 4x1 Tablette 1,0 g/die) wurde bei einem 39jährigen Anfallspatienten nach den klinischen Symptomen und mittels des Radiojodtestes ein primäres Myxödem diagnostiziert, das sich während einer 3monatigen stationären Behandlung mit Thybon erfolgreich besserte.

Bei dieser Aufnahme ergab das Blutbild folgende Werte:

Rotes Blutbild: HGB 52%, Erys 2,66, Färbeindex 1,0.

Weißes Blutbild: Leukos 2.800 (Stabk.4% absol.112, Segm.40%, absol.1.120), Lymphos 56% (absol.1.568).

Thrombozyten: 155.000. Retikulozyten 6‰.

Von den anderen chemischen Laborwerten war die BKS 20/40, der FE-Spiegel 100 Gamma%. Die Elektrophorese, die Transaminasen, alkalische Phosphatase, das Bilirubin und auch die Elektrolyte lagen im Normbereich.

Die hypothyreoten Symptome verschwanden unter der Thybongabe mit anfangs 6x20 mg/die und als Dauertherapie 3x20 mg/die.

Ferner erhielt der Patient 30 Tage Urbason in kleineren Dosen.

Als Antikonvulsivum wurde M y l e p s i n 3x1 Tablette (0,75 mg/die) weiter gegeben.

Trotz der deutlichen klinischen Besserung war das Blutbild nach wie vor pathologisch.

Rotes Blutbild: HGB 68%, Erys 3,48 - FI 1,0.

Weißes Blutbild: Leukos 3.800 (Stabk.2%, absol.76, Segm.55%, absol.2.090, Eos 2%, absol.76, Monos 2%, absol.76), Lymphozyten 39% (absol.1.480). Thrombozyten 155.000. Retikulozyten 6‰.

Die übrigen Laborwerte: BKS 15/30, FE-Spiegel 100 Gamma%. Sonst keine Abweichung von den Normalwerten.

Eine Ursache für die Anämie konnte nicht gefunden werden, da die Erythrozytenresistenz, die Price Jones'Kurve, die Kälteagglutination und der Coombs'Test einwandfrei waren.

Eine Wiederaufnahme erfolgte 7 Monate später.

Das klinische Bild wurde von myxömatösen Symptomen beherrscht, obwohl Thybon 3x20 mg/die regelmäßig eingenommen wurde. Ein

erneuter Radiojodtest bestätigte wiederum eine hypothyreote Stoffwechsellaage.

Blutbild

Rotes Blutbild: HGB 46%, Erys 2,3 - FI 1,0.

Weißes Blutbild: Leukozyten 1.200 (Stabk.4%, absol.46, Segm.50%, absol.600), Lymphozyten 46% (absol.552).

Thrombozyten 120.000. Retikulozyten keine.

Die übrigen Laborwerte: BKS 30/60. FE-Spiegel 100 Gamma%.

Bei der Elektrophorese waren die Alpha 2 auf 11% (normal ca.6%) und die Gamma-Globuline auf 20% (normal ca.16%) erhöht.

Die Leberwerte und Elektrolyte waren nicht pathologisch.

Als therapeutische Maßnahme erhöhte man die Thybondosis auf 4x20 mg/die, gab Paraxin 3x500 mg/die (10 Tage) und Prednison 10 mg/die.

My le p s i n u m 3x1 Tablette (0,75 mg/die) wurde als Antikonvulsivum noch weitere 10 Tage gegeben.

Das Blutbild nach diesen 10 Tagen:

Rotes Blutbild: HGB 35%, Erys 1,95 und FI 0,89.

Weißes Blutbild: Leukozyten 900 (Stabk.4%, absol.36, Segm.50%, absol.450, Monos 2%, absol.18), Lymphozyten 44%, absol.396.

Thrombozyten 90.000, Retikulozyten keine.

Übrige pathologische Laborwerte: BKS 35/70, Alpha 2 16% (normal ca.6%), Gamma-Glob.24% (normal ca.16%).

Das periphere Blutbild wies sämtliche Zeichen einer allgemeinen Markschädigung auf (n o r m o c h r o m e A n ä m i e , L e u k o p e n i e m i t e i n e r V e r m i n d e - r u n g d e r a b s o l u t e n Z a h l d e r S e g - m e n t k e r n i g e n , T h r o m b o p e n i e). Als einzige Ursache für diese Markschädigung kam My le p s i n (Primidon) in Frage, das als Antiepileptikum 6 Jahre gegeben wurde.

Primidon wurde abgesetzt, durch Tegretal und Luminal ersetzt. Hämopoetische System anzuregen, erhielt der Patient außer Prednison, Vitamin B₁₂ mit einer Anfangsdosierung von 2000 Gamma wöchentlich und anschließend einmal wöchentlich 1000 Gamma und Folsäure 2x5 mg/die.

Blutbilder nach der Absetzung von Primidon:Nach 6 TagenRotes Blutbild: HGB 65,2% Erys 3,73. FI 1,03.Weißes Blutbild: Leukozyten 2700 (Stabk.6%, absol.162, Segm.74%, absol.1998, Monos 4%, absol.108, Eos 1%, absol.27), Lymphozyten 15% (absol.405).

Thrombozyten 125.000. Retikulozyten keine.

Nach 10 TagenRotes Blutbild: HGB 72%, Erys 3,9 FI 0,93.Weißes Blutbild: Leukozyten 3000 (Stabk.4%, absol.12, Segm.76%, absol.2880, Monos 2%, absol.60), Lymphozyten 18% (absol.540).

Thrombozyten 130.000. Retikulozyten kein.

Nach 20 TagenRotes Blutbild: HGB 80%, Erys 4,01 %, FI 1,06.Weißes Blutbild: Leukozyten 3300 (Stabk.1%, absol.33, Segm.53%, absol.1649, Monos 4%, absol.132, Eos 5%, absol.165), Lymphozyten 37% (1.111).

Thrombozyten 158.000, Retikulozyten 2‰.

Nach 30 TagenRotes Blutbild: HGB 92%, Erys 4,3 FI 1,06.Weißes Blutbild: Leukozyten 4.100 (Stabk.4%, absol.164, Segm.59%, absol.2.419, Monos 2%, absol.82, Eos 1%, absol.41, Basos 1%, absol.41, Plasma 1%, absol.41), Lymphozyten 32% (absol.1.412).

Thrombozyten 138.000, Retikulozyten 2‰.

Nach 40 Tagen20 Tage nach Prednisonabsetzung und 10 Tage nach Folsäureabsetzung. Vitamin B₁₂ erhielt der Patient weiter.Rotes Blutbild: HGB 93%, Erys 4,5. FI 1,03.Weißes Blutbild: Leukozyten 4.500 (Stabk.3%, absol.140, Segm.55%, absol.2475, Eos 3%, absol.140, Monos 4%, absol.180, Baso 1%, absol.45), Lymphozyten 35% (absol.1.575).

Thrombozyten 175.000, Retikulozyten 3‰.

Die übrigen Laborwerte, BKS, Elektrophorese, Transaminasen, alkalische Phosphatasen und auch die Elektrolyte waren im Normbereich.

Nach 60 Tagen

Einstellung von Prednison vor 40 Tagen, von Folsäure vor 30 Tagen und von Vitamin B₁₂ vor 10 Tagen. Da zu dieser Zeit keine Symptome mehr für eine Hypothyreose vorlagen, wurde auch vor 10 Tagen ausschleichend auf Thybon verzichtet. Der Radiojodtest ergab zu diesem Zeitpunkt eine euthyreote Stoffwechsellaage.

Der Patient erhielt lediglich Tegretal und Luminal.

Rotes Blutbild: HGB 100%, Erys 5,01 FI 1.

Weißes Blutbild: Leukozyten 5.500 (Stabk.4%, absol.220, Segm.60%, absol.3.300, Eos 2%, absol.110, Monos 4%, absol.220 Lymphozyten 30% (absol.1650).

Thrombozyten 180.000, Retikulozyten 4‰.

Nach 5 1/2 Monaten

Der Patient war zu dieser Zeit bereits aus dem Krankenhaus entlassen und antiepileptisch mit Tegretal und Luminal gut eingestellt.

Kontrollradiojodtest: Euthyreose.

Rotes Blutbild: HGB 98%, Erys 4,8 FI 1.02.

Weißes Blutbild: Leukozyten 7.800 (Stabk.2%, Segm.68%, Eos 1%, Monos 1%), Lymphozyten 28%.

Thrombozyten 200.000, Retikulozyten 4‰.

THROMBO.

200 000

LEUKO

8000

6000

4000

2000

100 000

LYMPH.

60

40

20

0

RET.

60

40

20

0

PRIMÆRES MYELOIDM
PRIMITIVONSTADT

3 M. STAT.

7 M.

40 T. STAT.

30 T.

60 T.

3 M.

4 M.

5 1/2 M.

RADIO JODTEST
EUTHYREOSE

RADIO JODTEST
EUTHYREOSE

PRIMÆRES MYELOIDM
KNOCHEN MARKSCHÄDIGUNG

PRIMIDON AB

PRIMIDON AB

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

PRIMIDON

Klinischer Verlauf

1. Angegeben werden folgende Werte des peripheren Blutbildes und ihre Änderung unter medikamentösen Maßnahmen: Zahl der Erythrozyten, Hgb in %, die Zahl der Leukozyten und die Prozentzahl der Lymphozyten sowie die Thrombozytenzahl und die Retikulozyten in ‰. (Auf den FI wird verzichtet, da die Werte im Normbereich um 1 liegen.)
 - a) Nach der Diagnose (klinisch und radiologisch eines primären Myxödems, nach 6 Jahren Dauertherapie mit Primidon.
 - b) Nach der 10 Monate später erneuten Diagnose (klinisch und radiologisch) eines primären Myxödems. Primidon wird wegen den Zeichen einer allgemeinen Markschädigung abgesetzt.
2. Ferner sämtliche Medikamente und die Dauer ihrer Verabreichung.
3. Die Radiojodteste sind mit Pfeilen gekennzeichnet und ihre Ergebnisse aufgeführt.

Beurteilung und Diskussion.

Nach 6 Jahren Primidontherapie (Durchschnittsdosis 0,75 - 1 g/die) wurde bei dem Patienten ein primäres Myxödem diagnostiziert.

Wie aus den Laborbefunden hervorgeht, bestand bei dieser Aufnahme auch eine mäßige Schädigung des roten Blutbildes mit einer normochromen Anämie (Erys 2,66 - HGB 52%, FI 1,0) und des Weissen Blutbildes mit einer Leukopenie von 2.800 (bei einer Lymphozytose von 56 %, (absol. 1.568) sowie eine Erniedrigung der Thrombozyten auf 155.000 bei einer normalen Retikulozytenzahl von 6%.

Von den übrigen Laborwerten war lediglich die BKS (20/40) erhöht.

Mit Thybon war die Hypothyreose innerhalb von 3 Monaten völlig zurückgegangen. Primidon wurde als Antikonvulsivum weiter gegeben.

Die Erythrozytenzahl und die Leukozytenzahl war an die unterste Normgrenze angestiegen. Die Thrombozytenzahl und die Retikulozytenzahl blieben unverändert.

Nach 7 Monaten hatte sich bei dem Patienten trotz Thybontherapie wieder ein Myxödem (radiologisch gesichert) ausgebildet. Anfälle waren trotz Primidon gehäuft aufgetreten. Die Bewußtseinslage war stuporös. Nicht zu den Symptomen einer Hypothyreose paßte die Pulsfrequenz mit 80 pro Minute.

Zugleich diagnostizierte man eine allgemeine Markschädigung mit einer schweren normochromen Anämie (Erys 2,3 - HGB 46 %, FI 1,0) und einer Leukopenie 1.200 (rel.Lymphozytose von 46 %, absol. 552) und einer mäßigen Thrombozytopenie von 120.000; Retikulozyten fehlten.

Die Eindeutigkeit einer Markschädigung nach Primidon kann dadurch als gesichert betrachtet werden, daß

1. nachdem Primidon 10 Tage weiter gegeben wurde, sich das Blutbild trotz sofortiger Vitamin-B-12-, Folsäure- und Prednisongabe weiter verschlechterte (Erys 1,95 - HGB 35%, FI 0,89 - Leukozyten 900).

2. nach Umstellung der antikonvulsiven Therapie bereits nach 6 Tagen die Zahl der Erythrozyten und Leukozyten sich verdoppelte und die Thrombozyten um $1/3$ angestiegen waren.

Nach 30 Tagen (Prednisonabsetzung vor 10 Tagen) war das Blutbild im Normbereich.

Eine Verschlechterung brachten auch die weiteren Kontrollen nach Folsäure- (nach 30 Tagen) und Vitamin-B-12- (nach 50 Tagen) Einstellung nicht.

Eine Kommulation von Primidon durch eine Leber- oder Nierenschädigung läßt sich aufgrund der normalen Laborwerte ausschließen. Die anfänglichen Veränderungen der Elektrophorese, nämlich die Erhöhung der Alpha_2 - und Gamma-Globuline würde zum Krankheitsbild der Panmyelopathie passen.

Der EI-Spiegel war nicht pathologisch verändert. Über den Vitamin-B-12-Spiegel bzw. eine Resorptionsstörung von Vitamin B 12 kann nichts ausgesagt werden.

In keiner Weise erklärbar sind die Blutbildveränderungen im Rahmen einer Hypothyreose, da diese Erkrankung zwar eine Anämie hervorrufen kann, jedoch zu keiner allgemeinen Schädigung des Blutbildes führt.

Beschreibung einer Hypothyreose als mögliche Folge einer Primidondauertherapie.

Zur Schilddrüsensituation: aus der Krankengeschichte des Pat. werden aufgeführt: klin. Sympt. und Befunde für eine Schilddrüsenerkrankung, der Cholesterinwert, das psych. Verhalten; ferner der Radiojodtest mit Befund, Szintigramm und Beurteilung und der therap. Verlauf unter Hormonsubstitution.

1963

Klinische Sympt. und Befunde: Gewicht 90 kg (Größe 1,74 m)

Psych. Verhalten: Schwankung zwischen Aggressivität und Lustlosigkeit.

Cholesterin: 200 mg%

1. Radiojodtest: (Dos. 30 mCI, Jod 131) nach 2 Stunden 17 %, nach 6 Std. 35 %, nach 24 Std. 64 % und nach 48 Std. 58 %.

PBI 3,8 Gamma %.

Befund: normale Jodaufnahme mit Maximum nach 24 Std.; danach gering absteigende Tendenz.

Szintigramm: Normal geformte, nicht vergrößerte Schilddrüse.

Beurteilung: nicht vergrößerte, normal speichernde Drüse, Euthyreose.

1965

Klinische Sympt. und Befunde: Gewicht 94 kg. Sprachverschlechterung (Heiserkeit), derbe Ödeme der Beine (ohne renale oder kardiale Ursache).

Psych. Verhalten: geistige Verlangsamung, Teilnahmslosigkeit.

Cholesterin: 270 mg%

2. Radiojodtest: (Dosis 30 mCI, Jod 131) nach 2 Std. 20 %, nach 6 Std. 40 %, nach 24 Std. 70 % und nach 48 Std. 68 %. 3,4 Gamma%

Befund: normal rasche Jodaufnahme mit etwas zu hoher Plateaukurve, PBI an der untersten Grenze der Norm.

Szintigramm: homogene Speicherung ohne Vergrößerung.

Beurteilung: trotz etwas niedrigem PBI und etwas erhöhtem Cholesterinspiegel euthyreote Stoffwechsellage.

1966

Klinische Symptome und Befunde: Gewicht 92 kg. Trockene kühle Haut, Schwellung des Gesichts, praetibiale Ödeme, heisere Sprache. EKG: Erregungsrückbildungsstörung.

Psychisches Verhalten: Geistige Verlangsamung, Müdigkeit.

Cholesterinwert: 300 mg %

3. Radiojodtest: (Dosis 30 mCI) Nach 2 Stunden 5 %, nach 6 Stunden 7 %, nach 24 und 48 Stunden keine Speicherung.

Befund: Bei Speicherung von 5 % und 7 % nach 6 Stunden; keine Speicherung nach 24 und 48 Stunden. Serumjod 0,43/1 (normal kleiner 0,27 % Dos./1).

Szintigramm: Keine Speicherung sichtbar.

Beurteilung: Myxödem.

4. Radiojodtest: (Dosis 30 mCI)

14 Tage später nach Thyreopinstimulation (10 IE)

Nach 2 Stunden 7 %, nach 8 Stunden 6 %, nach 24 und 48 Stunden keine Speicherung.

Serumjod nach 48 Stunden 0,43/1 (normal kleiner 0,27 % Dos./1)

PBI 0,07 %/1 (normal kleiner 0,20 Dos./1)

Beurteilung: Primäres Myxödem.

Therapie: 1 Monat wird Thybon 6 x 20 gegeben, dann während des 3-monatigen stationären Aufenthaltes auf 3 x 20 mg reduziert und in dieser Dosierung als Dauertherapie beibehalten.

Die Rückbildung der körperlichen Symptome, die Aufhellung der Psyche und die Normalisierung des Cholesterinwertes bestätigen den therapeutischen Erfolg.

1967

7 Monate nach der letzten stationären Behandlung.

Thybon 3 x 20 mg und Primidon 4 x 1 Tabl. (1 gr/die) wurde regelmäßig eingenommen.

Klinische Symptome und Befunde: Gewicht 85 kg (vor 7 Monaten 73 kg) Blasse kühle Haut, gedunsenes Gesicht, praetibiale Ödeme, Heiserkeit, EKG: Erregungsrückbildungsstörungen.

Psychisches Verhalten: Stuporöse Bewußtseinslage, Adynamie.

Cholesterinwert: 300 mg %.

5. Radiojodtest: (30 mCe Jod) Nach 2 Stunden 6 %, nach 6 Stunden 11 %, nach 24 Stunden 18 %, und nach 48 Stunden 18 %.

Serumjod nach 48 Stunden 0,15 %/l (normal kleiner 0,27 %/Dos.1)

Befund: Sehr niedrige Jodaufnahme bis max. 18 % in 24 und 48 Stunden. Serumjod ist nicht erhöht.

Szintigramm: Nicht vergrößerte, im großen und ganzen wohl gering speichernde Schilddrüse.

Beurteilung: Myxödem.

Therapie: Da eine allgemeine Knochenmarkschädigung vorliegt, wird Primidon abgesetzt (dafür Luminal und Tegretal).

Thybon wird auf 20 mg/die erhöht.

Mit der Umstellung von Primidon auf andere Antikonvulsiva kommt es zu einer Besserung des Blutbildes. Spontan wird der Patient geistig frischer. Auffällig ist auch das Schwinden der Zeichen der Hypothyreose, der Rückgang des Cholesterinwertes (Ausgangswert erneut 300 mg/ nach 3 Monaten 200 mg%).

Der Patient blieb weiterhin körperlich und psychisch gebessert. Ohne klinische Hinweise wurden noch 2 Radiojodteste durchgeführt.

6. Radiojodtest: (Dosis 30 mCi Jod 131) 2 Monate nach Primidonabsetzung und 10 Tage nach Thybonabsetzung.

Nach 2 Stunden 25 %, nach 6 Stunden 61 %, nach 24 Stunden 77 %, nach 48 Stunden 79 %. Serumjod nach 48 Stunden 0,13/1 (normal kleiner 0,27 Dos./1).

Befund: Normal rasche Jodaufnahme nach 24 Stunden bis 77 %, danach gering ansteigende Tendenz, Serumjod im Normbereich.

Szintigramm: Beidseits weitgehend normal geformte, nicht vergrößerte homogen speichernde Schilddrüse.

Beurteilung: Nicht vergrößerte, normal speichernde Schilddrüse ohne Anhalt für eine Hypothyreose. Euthyreoter Stoffwechsel.

7. Radiojodtest: (Dosis 30 mCi Jod 131) 3 1/2 Monate nach Thybon und 5 1/2 Monate nach Primidonabsetzung:

Nach 2 Stunden 20 %, nach 6 Stunden 50 %, nach 24 Stunden 59 %, nach 48 Stunden 61 %.

Serumjod: 0,24 %/Dos./l (normal kleiner 0,27 Dos./l).

Befund: Etwas langsamere, jedoch unauffällige Jodspeicherkurve mit Maximalwerten von 60 bzw. 61 %. Serumjod nach im Normbereich

Scintigramm: Beidseits nicht vergrößerte, insgesamt jedoch gering unregelmäßig, sonst unauffällige Schilddrüse.

Beurteilung: Euthyreote Schilddrüse.

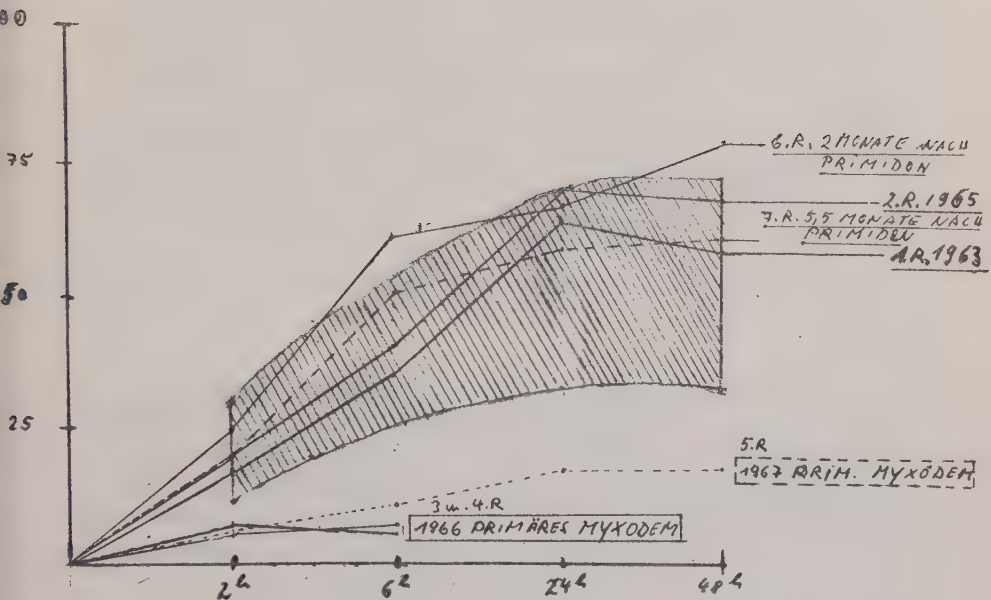
JAHRE RADIOJODTEST TRIHYDONDATIS DES LETZTEN 4 JAHRES		RADIOJODTEST SERUMJOD				U. PBI	CHOL.	BEURTEILUNG
1963	0,75 g/d	17	35	64	58	PBI 3,8	200	Nicht vergrößerte normal-speichernde Drüse. Euthyreose
1965	1,0 g/d	20	40	70	68	PBI 3,4	270	Trotz erniedrigtem PBI und erhöhtem Chol. Euthyreose
1966	0,75 g/d	5	7	-	-	S.J. 0,43	300	Myxödem
nach 14 Tagen		7	6	-	-	S.J. 0,43		Primäres Myxödem
Stimul. mit Thyreotropin								
1967	1,0 g/d (n.7M)	6	11	18	18	S.J. 0,15	300	Myxödem
<u>Primidon/</u>								
2 M nach Primidon (10 Tage n. Thybon)		25	61	67	79	S.J. 0,13	200	Normal speichernde Drüse. Euthyreose
5,5 M n. Primidon (3,5 M n. Thybon)		20	50	59	61	S.J. 0,24	200	Euthyreose

S.J.: Serumjod nach 48 Stunden normal kleiner 0,27%/Dos.L.

PBI: Unterste Grenze 3,4 Gamma%.

Chol.: 180 - 250 mg %.

AKTIVIT.



In der Abbildung sind 7 Radiojodtests erfasst. Der Normbereich ist schraffiert.

Der 1. Radiojodtest 1962 und der 2. 1965 (s c h w a r z) liegen in diesem Bereich. Die nächsten 3 Radiojodtests (r o t) ergeben die Diagnose eines Myxödems. Ein primäres Myxödem bestätigt der 4. Radiojodtest (rot-blau gestrichelt) nach Thyreotropin-Stimulation. 1967 nach 10 Monaten Thybon-Substitution zeigt der Radiojodtest die Werte für ein Myxödem. Nach Absetzen von Primidon und Thybon (b l a u) 2 Monate Primidon und 10 Tage Thybon und 5,5 Monate Primidon und 3,5 Monate Thybon ergeben 2 Radiojodteste Werte des Normbereichs.

Beurteilung und Diskussion

Cerebrale Krampfanfälle (Folge eines passageren Mediaver-schlusses und eines frühkindlichen Hirnschadens) wurden bei einem 26-jährigen, 6 Jahre mit Luminal und Comital und über 6 Jahre mit Primidon (Durchschnittsdosis 1g/die) be-handelt.

1963 und 1965 (nach 3 und 5 Jahren Primidontherapie) dachte man in erster Linie wegen einer Adipositas, aber auch wegen psychischer Veränderungen, wie einer dysphorischen Stimmung, Schwankungen zwischen Aggressivität und Lustlosigkeit und einem Nachlassen der geistigen Spannkraft an eine Hypothyreose. Beide Radiojodteste (Nr. 1 und 2) ergaben eine unauffällige Schilddrüse mit einer Euthyreose.

Die Fettsucht war alimentär, der Thorntest negativ.

1966 (6 Jahre Primidontherapie) ergänzten sich psychiatrische Symptome (geistige Verlangsamung, unspezifische Müdigkeit) mit klinischen Befunden (Heiserkeit, trockene kühle Haut, Ödeme des Gesichts und der Beine und eine Fettsucht) und dem erhöhten Cholesterinspiegel zu dem Vollbild des Myxödems.

Die Bestätigung erbrachte der Radiojodtest (Nr. 3).

Eine primäre, thyreogene Hypothyreose bewies die Wiederholung (Nr. 4) nach Thyreotropinstimulation.

Thybonsubstitution (1 Monat 120 mg/die) und als Dauertherapie (60 mg/die) führten zu einer Aufhellung der Psyche und einem Schwinden der klinischen Befunde.

Die Gewichtsreduzierung (20 kg in 3 Monaten) und die Normalisierung der Cholesterinwertes waren ein weiteres Erfolgskriterium der Therapie.

Ungeklärt und therapeutisch nicht beeinflussbar blieb eine normochrome Anämie, erniedrigte Leukozyten und Thrombozyten. Nach 7 Monaten (1967), also nach 10 Monaten Thybonsubstitution (60 mg/die) war der Patient in seiner Bewußtseinslage getrübt und adynam. Nach den klinischen Befunden und dem erhöhten Cholesterinwert war eine erneute hypothyreote Dekompensation des Schilddrüsenstoffwechsels wahrscheinlich.

Der Radiojodtest (Nr. 5) ergab eindeutig eine Hypothyreose. Eine allgemeine Knochemarkschädigung erschwerte das Krankheitsbild und lenkte den Verdacht auf eine toxische Panmyelopathie nach Primidondauertherapie.

Mit der Einstellung von Primidon sprach die Schilddrüsenhormonsubstitution wieder besser an. In der Rückbildung der körperlichen hypothyreoten Veränderungen, der Senkung des Cholesterinwertes und dem psychischen Aufleben des Patienten kam dies zum Ausdruck.

Zwei weitere Radiojodteste (Nr. 6 und 7, 10 Tage und 3,5 Monate nach Thybon und 2 und 5,5 Monate nach Primidon) beurteilten die Schilddrüse als nicht vergrößert, normal speichernd mit einem euthyreoten Stoffwechsel.

Diskussion der psychiatrischen Situation

Die Vielzahl psychiatrische Symptome, wie Müdigkeit, erhöhtes Schlafbedürfnis, sogar Schlafsucht, verlangsamte Sprache, Interesselosigkeit, Mangel an Kontaktbereitschaft, depressive und dysthyme Verstimmungen sind bei Hypothyreosen immer wieder beschrieben worden.

B l e u l e r faßte sie unter dem Begriff "Endokrines Psychosyndrom" zusammen.

Die meisten dieser Symptome können aber auch die Folge einer epileptischen Wesensänderung, eines organischen Psychosyndroms oder unerwünschte Begleiterscheinungen einer antikonvulsiven Therapie (unser Fall Primidon) bedeuten. Verständlich ist, daß diese auch hinweisend für eine medikamentöse Kumulation oder Überdosierung sein können.

Diskussion der organischen Situation.

Nach den vorliegenden Befunden lag bei unseren Patienten bereits bei der ersten Diagnose eines primären Myxödems eine pathologische Erniedrigung der Blutkörperchen vor. Die zunächst mit Thybongabe gut kompensierte Hypothyreose entwickelte sich nach weiterer Primidontherapie erneut mit einer gleichzeitigen massiven Knochenmarkschädigung. Das zweimalige Auftreten einer Blutbildschädigung und einer Hypothyreose weisen deutlich auf die Möglichkeit einer Beeinflussung des hämopoetischen Systems und des Schilddrüsenstoffwechsels durch eine Primidondauertherapie (6 Jahre) hin.

Da sich nach Absetzen von Primidon sowohl das Blutbild nach kürzester Zeit besserte, als auch die hypothyreoten Erscheinungen rückgängig waren und zwei weitere Radiojodteste (Nr. 6 und 7 nach Primidon- und Thybonabsetzung) eine Euthyreose ergaben, erfuhr diese Tatsache eine weitere Erhärtung. ^{si}

Eine sekundäre Hypothyreose, nämlich eine Störung des hypophysär-hypothalamischen Systems wurde durch den Radiojodtest (Nr. 4) nach Thyreotropinstimulation ausgeschlossen.

Iatrogene Hypothyreosen nach Radiojodtherapie, antithyreoidalen Substanzen, Strumaresektion und Bestrahlungen sind bekannt. Von der Reihe von Medikamenten (Sulfonamide, Salicilate, Kortikosteroide, Marcumar, PAS, Sulfonylharnstoffe) senken den PBI-Spiegel und sollen Hypothyreosen hervorrufen können. Unser Patient wurde im Laufe der 6-jährigen Primidontherapie kurzfristig mit Kortikosteroiden behandelt, die ursächlich aber in keinem Zusammenhang mit der Entwicklung einer Hypothyreose gebracht werden kann.

Auch ein längerer Jodmangel oder die Zufuhr jodhaltiger Medikamente scheidet aus.

Als einziges Antikonvulsivum senkt Diphenylhydantoin den PBI-Spiegel, auf das unser Patient 6 Jahre vor der Primidontherapie eingestellt war. In unserem Fall dürfte dies unwesentlich sein. Schilddrüsenfunktionsstörungen durch Primidonmedikation sind bis heute nicht beobachtet oder beschrieben worden.

Boo g u e u n d C a r r i n g t o n w e i s e n a b e r i n t i e r -
e x p e r i m e n t e l l e n U n t e r s u c h u n g e n a u f m o r p h o l o g i s c h e n V e r ä n d e r u n g e n
d e r N i e r e u n d i n g e r i n g e m A u s m a ß a u c h i n d e r S c h i l d d r ü s e h i n .
A n d e r S c h i l d d r ü s e k a m e s z u e i n e r V e r t i e f u n g d e s k u b i s c h e n
E p i t h e l s , z u a n n ä h e r n d e r o d e r r i c h t i g e r S ä u l e n b i l d u n g . D i e s
w a r m i t s c h w a c h v e r f ä r b t e m K o l l o i d u n d l e i c h t e r p e r i p h e r e r
V a k u o l e n b i l d u n g v e r b u n d e n .

A u f N e b e n w i r k u n g e n v o n P r i m i d o n
w u r d e n 2 8 P a t i e n t e n u n t e r s u c h t .

Stellung genommen wurde im wesentlichen zu folgenden Fragen:

1. Einfluß von Primidon auf den Schilddrüsenstoffwechsel.
 - a) 10 Pat. Untersuchungsmethode Radiojodtest und Serumcholesterin.
 - b) 18 Pat. Untersuchungsmethode FBI- und T3-Test und Serumcholesterin.
2. Einfluß von Primidon auf das Blutbild.

Klinische Untersuchungen

Zum Anfallssyndrom: Bei allen Patienten wurde in der Anfallsanamnese das Auftreten des ersten Anfalls und der Anfallstyp beachtet.

Genau erfaßt wurde die antikonvulsive Therapie, zeitlich die erste Einstellung auf Primidon und die Tagesdosis, mit oder ohne andere Antiepileptika.

Zur Schilddrüse: Sämtlichen Patienten wurden nach **Erkrankungen** der Schilddrüse befragt.

Diagnostisch wichtige Kriterien für eine Hypo- bzw. Hyperthyreose wurden beachtet.

Hyperthyreose: Psychische Beschwerden: Müdigkeit, vermehrtes Schlafbedürfnis, geistige Verlangsamung, Merkschwäche, Antriebsminderung. Körperliche Beschwerden: Vermindertes Schwitzen, Kälteintoleranz, trockene Haut, trockene Haare, Gewichtszunahme, Obstipation, Heiserkeit, Parästhesien, Schwerhörigkeit.

Klinische Befunde: Verlangsamte Bewegungen, rauhe und kalte Haut, Lidödem, Pulsfrequenz kleiner 60/min, verlangsamte ASR.

Hypothyreose: Psychische Beschwerden: "Nervosität", innere und motorische Unruhe, leichte Verstimmbarkeit, gehäufter Rededrang.

Körperliche Beschwerden: Schweißneigung, Wärmeempfindlichkeit, Haarausfall, Gewichtsabnahme, häufiger Stuhl, Herzklopfen, Belastungsdyspnoe. Klinische Befunde: Motorische Unruhe, warme, feuchte Hände, Tachycardie, (größer 90/min), systolische Herzgeräusche, schwirrende Struma, Ophthalmopathie.

Zur Erfassung der Schilddrüsengröße wurde eine Anlehnung an das Schema von Bansi, Wespi bzw. der WHO getroffen.

Schilddrüsengröße 0: normale Schilddrüse, weder sichtbar noch tastbar.

Schilddrüsengröße I: über die Halslinie geringgradig hervortretende im wesentlichen nur tastbare Struma

Schilddrüsengröße II: deutlich sichtbare und gut tastbare Struma, mit auffälliger Veränderung des Halsprofils.

Schilddrüsengröße III: hochgradige Struma.

Die Palpation der Schilddrüse wurde am sitzenden Patienten vorgenommen, wobei immer von hinten mit beiden Händen getastet wurde.

Medikamente oder Röntgenkontrastmittel, die den Schilddrüsenstoffwechsel bzw. labortechnische Untersuchungen zur Schilddrüsendiagnostik (Radiojodtest, PBI und T3- Test) beeinflussen, werden aufgeführt, auch dann, wenn diese länger als ein halbes Jahr zurückliegen.

Bei Frauen wurde besonders auf die Einnahme von Ovulationshemmern geachtet.

Allgemeine Laboruntersuchungen

1. Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (nach Westergreen)
Grenzwert: männlich 7/8, weiblich 11/16 mm

2. Blutbild

Rotes Blutbild: Erythrozyten Grenzwert: männlich 4,2-5,5 Mill.
weiblich 3,6-5,5 Mill.

Hämoglobin: Grenzwert: männlich ca. 16 g%=100 %
weiblich ca. 14,5 g% = 100 %

Färbeindex (FI): $\frac{\text{Hb\%}}{\text{Mill. Erys.}} \times 20 = 1$
Grenzwert: 0,9 - 1,1

Hämoglobingehalt des Erythrozyten (HbE):
Grenzwert: männlich und weiblich
ca. 32

Weißes Blutbild: Leukozyten Grenzwert: 4000 - 9000/mm³

Lymphozyten Grenzwert: 25 - 40 % absolut
1000 - 3600

3. Gesamteiweiß im Serum

Grenzwert: 6,5 - 8,5 g%

Papierelektrophorese in rel.% Grenzwerte: Vorfraktion 3,0±2,0,

Albumin 62,6 ± 1,17, Alpha 1 2,9 ± 0,42,

Alpha 2 6,2 ± 0,47, Beta 8,9 ± 0,52,

Gamma-Glob. 16,4 ± 1,95.

4. Leberwerte

Gesamtbilirubin Grenzwert: 0,2 - 1,0 mg%

Transaminasen (SGOT u. SGPT) Grenzwert: bis 12,0 mE/ml

alkalische Phosphatasen Grenzwert: 20 - 45 i.U.

5. Elektrolyte

Natrium im Serum Grenzwert: 133 - 145 mval/l

Kalium im Serum Grenzwert: 3,5 - 5,1 mval/l

6. Nierenfunktionsuntersuchungen

Harnstoff Grenzwert: 20 - 45 mg%

Urinstatus

Die Normalbereiche richten sich nach den üblichen Werten der Klinik, in der die Patienten untersucht wurden.
In allen Fällen wurde das Serum nach der Blutentnahme sofort weiterverarbeitet.

Labortechnische Untersuchungen zur Schilddrüsen-Diagnostik

1. 131-Jod-Speicherungstest, Szintigramm, 131-Jod im Serum nach 48 Stunden (%/l).

Bei der Überprüfung der Schilddrüsenfunktionslage wurde nach der allgemein üblichen Methode der Jod-131-Speicherungstest durchgeführt.

Nach oraler Verabreichung einer Radio-Jod-Spuredosis (bei unseren Patienten durchschnittlich 30 mCi.) wurde die Impulsrate der Dosis mit einem Szintillationszähler nach 2, 6, 24 und 48 Stunden gemessen.

Normalwerte im strengsten Sinne gibt es nicht, da deutliche regionäre Schwankungen (z. B. in Jodmangelgebieten) auffällig sind.

In den ersten 6 Stunden erfaßt man die Jodraffung; der weitere Verlauf der Plateaukurve gibt das Ausmaß der Hormoninkretionsrate an.

Das nach 48 Stunden aus dem Venenblut bestimmte Gesamtjod 131 (normal kleiner 0,27 % Dos./l) und in Einzelfällen bestimmte PBI 131 (normal kleiner 0,2 % Dos./l) ist ebenfalls von Aussagekraft für die Hormonabgabe.

2. Proteingebundenes 127 Jod im Serum (PB 127 J.)

Die Bestimmung des PBI 127 wurde in dem endokrinologischen Labor der II. Medizinischen Klinik der Universität München vorgenommen und erfolgte nach einer modifizierten Methode nach Barker und Mitarbeiter. Das Patientengut für diese Untersuchungsmethode entstammte der Nervenklinik der Universität München.

Das Blut wurde nüchtern in den speziell jodfreien Gläsern aufgefangen und noch am gleichen Vormittag in das Untersuchungslabor gesandt.

Dort wurde das Blut bis auf minus 20° C eingefroren und erst zum Zeitpunkt der Untersuchung wieder aufgetaut. Im weiteren Verarbeitungsgang wurden die alkalisch gefällten Serumproteine verascht, anschließend nach Aufnahme mit 7 NH₂SO₄ und 2NHCL (1 : 1) zentrifugiert und mit Cer-Amomsulfat und Natrium-Arsenit-Lösung₄ zusammengebracht. Die jodkatalysierte Reduktion des gelben Cer⁴⁺ zum farblosen Cer³⁺ durch Na-Arsenit gibt eine Schwächung der fotometrisch gemessenen Extinktion bei 405 mn, aus der der Anteil des im Serum enthaltenen proteingebundenen Jods über eine Eichkurve errechnet werden kann.

Die Angaben des Wertes erfolgen in Gamma-%.

Normbereich: 3,1 bis 6,8 mg%.

Bei einer Hyperthyreose haben 95 % der Patienten erhöhte PBI-Werte.

Falsche erhöhte PB-127-I-Werte: Gravidität, Östrogene, Anti-ovulantien, Hepatitis, Substanzen, die organisches Jod enthalten.

Bei einer Hypothyreose haben 25 % der Patienten PBI-127-Werte, die noch in den Normbereich fallen, 75 % Werte unter der Norm:

Falsche erniedrigte PBI-127-I-Werte: L-Trijodthyronin, nephrotisches Syndrom, Antörogene.

Medikamente: Sulfonamide, Salizylate, PAS, Dickmarol, Diphenylhydantoin, NFS, 2,4-Dinitrophenol, Gold, Kortikoide, Phenylbutazon und Tolbutamid.

Da die Höhe des PBI-127-Wertes von der Plasmabindungskapazität für Schilddrüsenhormon abhängt, wurde bei allen Patienten die BKS und Elektrophorese bestimmt. Ferner nach Erkrankungen oder Medikamenten gefragt, die falsche Werte ergeben können.

3. T_3 - Invitro-Test (sogenanntes freies T_3).

Dieses Untersuchungsverfahren wurde zugleich mit der PBI-Bestimmung in der endokrinologischen Abteilung der II. Medizinischen Klinik vorgenommen.

Es ist ein einfaches Verfahren, sich Einblick über den Sättigungsgrad der Bindungskapazität von Plasmaeiweiß mit Schilddrüsenhormon zu verschaffen. Ihr Vorteil liegt darin, daß er von wenigen Störfaktoren (z. B. Jodverseuchung) anfällig ist. Als Methode hat sich hier die Dextrangelfiltration mit sogenanntem freiem Trijod-Thyronin-125-Jod bewährt.

Das an Dextrangel gebundene T_3 125Jod geht an die noch zur Verfügung stehende Bindungswerten des Plasmaeiweiß für Schilddrüsenhormon. Gemessen wird also das am Dextrangel bleibende markierte Hormon.

Normalwerte für sogenanntes freies T_3 -125-Jod:
32 - 42 %.

Bei einer Hypertthyreose haben etwa 95 % der Patienten ein erhöhtes sogenanntes freies T_3 .

Bei einer Hypertthyreose liegen ca. 50 % der Patienten noch im Normbereich und sind von einer Euthyreose nicht unterscheidbar.

Falsches erniedrigendes (sogenanntes freies T_3):

in der Gravidität, nach Östrogen und Ovulationshemmern, aber auch bei Lebererkrankungen.

Falsches erhöhtes sogen. freies T_3 : Sämtliche unspezifische Dysproteinämien (Elektrophorese wurde bei sämtlichen Patienten ausgeführt). Die gleichen Medikamente, die falsche erniedrigte PBI-127-I-Werte ergeben.

4. Serumcholesterin

Das Serumcholesterin wurde bei allen Patienten bestimmt.

Der Normalwert richtet sich nach der in der Nervenklinik München und dem Städt. Krankenhaus Landshut verwendeten Methode.

Normalwert: 180 - 250 mg %

Da das Serumcholesterin altersabhängig ist, werden die für die Altersstufe typischen Mittelwerte in Klammern angegeben.

Bezug genommen wurde dabei auf ein Schema von Pezold:

<u>Lebensalter</u>	<u>Mittelwert mg %</u>	<u>Streuung mg %</u>
1 - 20	191,3	38,1
21 - 30	157,7	38,2
31 - 40	198,3	35,1
41 - 50	209,2	42,8
51 - 60	226,4	41,8
61 - 70	221,2	44,2
71 - 80	208,4	41,0
81 - 100	179,5	71,3

Serumcholesterinkonzentrationen (mg %) bei Personen ohne klinisch manifeste Arteriosklerose und ohne Lipidstoffwechselstörung nach Petzold

Trotz der sicheren Relation zwischen der Höhe des Schilddrüsenhormonspiegels und Cholesterin, soll der Cholesterinspiegel nur zur Untermauerung der Diagnose dienen, da individuelle, nicht thyreogene Schwankungen zu groß sind. Schilddrüsenhormon selbst bewirkt in der Leber den Abbau zu Cholesterin und gering auf die Synthese und den endogenen Verbrauch.

Bei einer Hypothyreose verringert sich die Cholesterinsynthese, aber noch mehr die Ausscheidung. Dadurch resultiert eine Erhöhung des Serumcholesterin.

Der Cholesterinspiegel hat sich als guter diagnostischer Parameter zur Beurteilung des Therapieeffektes mit Schilddrüsenhormon bei bekanntem Ausgangswert bewährt.

10 Patienten, die unter Primidon-Dauertherapie standen, wurden innerhalb eines Jahres nach einem festgelegten Schema untersucht, indem folgende Punkte berücksichtigt wurden:

1. Alter des Patienten. Auftreten des ersten Anfalls. Anfallstyp.
2. Zeitdauer der Primidon-Dauertherapie. Tagesdosis. Vorangegangene antiepileptische Medikation.
3. Anamnestisch beachtet wurden sämtliche Erkrankungen und Beschwerden anderer Organsysteme. Zusatzmedikation.
4. Interner und neurologischer Befund.
5. Evtl. Erkrankungen der Schilddrüse. Schilddrüsengröße. Symptome und Befunde, die für eine Hypo- bzw. Hyperthyreose sprechen.
6. Laborchemische Untersuchungen: Blutbild, BKS, Urinstatus, Elektrophorese, Transaminasen, alkalische Phosphatasen, Elektrolyte und Cholesterin.
Die Leukozyten und das Cholesterin mit dem altersentsprechenden Mittelwert werden stets aufgeführt. Die übrigen Werte nur bei Abweichungen vom Normbereich.
7. Radiojodtest (Befund, Szintigramm und Beurteilung).
8. Nebenwirkungen von Primidon.

16 Jahre, männlich:

1. Erster Anfall mit 12 Jahren. Grand mal.
2. Primidon 3 x 1 Tablette (0,75 mg/die) 2 Jahre.
Vorher 2 Jahre Diphenylhydantoin.
3. Kinderkrankheiten: Masern, Mumps, Keuchhusten.
Erkrankungen und Beschwerden anderer Organsysteme: Keine
Medikamente: Nur Primidon.
4. Intern und neurologischer Befund: Unauffällig.
5. Schilddrüsenerkrankungen: Keine
Schilddrüsengröße: 0
Symptome oder Befunde für eine Hypo- bzw. Hyperthyreose:
Keine.
6. Laborchemische Untersuchungen: Keine Abweichungen vom
Normbereich.
Leukozyten 5200.
Cholesterin 210 mg% (Mittelwert 191,3 mg%, Streuung 38,1mg%)
7. Radiojodtest (mit 20 mCi J 131)
Nach 2^h 14%, nach 6^h 26%, nach 24^h 55%, nach 48^h 60%.
Serumjod: Nach 48^h 0,13%/l (0,27% dos/l).
Befund: Etwas langsame, insgesamt jedoch ausreichende
Jodaufnahme nach 24 Stunden 55%, nach 48 Stunden 60%.
Serumjod im Normbereich.
Szintigramm: Beidseits etwas flau, speichernde, insgesamt
jedoch unauffällige Schilddrüse mit etwas asymmetrischer
Konfiguration.
Beurteilung: Etwas verzögerte Jodaufnahme bei einer szinti-
graphisch unauffälligen Schilddrüse. Jodstoffwechsella-
ge kann nicht als hypothyreot bezeichnet werden.
8. Nebenwirkungen von Mylepsin
Müdigkeit nach Einnahme der ersten Tablette. Konzentrations-
störungen und Merkschwäche. (Pat. wußte nach 5 Minuten
4 Worte aus dem Straßenverkehr nicht mehr.)

17 Jahre, männlich:

1. Erster Anfall mit 15 Jahren. Grand mal.
2. Primidon 2 x 1 Tablette (0,5 mg/die) 2 Jahre.
3. Kinderkrankheiten: Masern, Röteln, Keuchhusten.
Erkrankungen und Beschwerden anderer Organe: Keine.
Medikamente: Nur Primidon.
4. Interner und neurologischer Befund: Unauffällig.
5. Schilddrüsenerkrankungen: Keine
Schilddrüsengröße: 0
Symptome oder Befunde für eine Hypo- bzw. Hyperthyreose: Keine.
6. Laborchemische Untersuchungen: Keine Abweichungen vom Normbereich.
Leukozyten 4.800
Cholesterin 215 mg% (Mittelwert 191,3 mg%, Streuung 38,1 mg%)
7. Radiojodtest (mit 20 mCi J 131)
Nach 2^h 33%, nach 6^h 64%, nach 24^h 72%, nach 48^h 67%.
Serumjod: Nach 48^h 0,77 %/l (keiner 0,27% dos/l). Nach 48^h
PBI 0,62%/l (0,20% dos/l).
Befund: Nach 2 und 6^h rasch ansteigende Speicherung bis 64%;
24^h 72%, nach 48^h 67%.
Serumjod erhöht, PBI ebenfalls.
Szintigramm: Schilddrüse etwas verkleinert. Regelrechte Speicherung.
Beurteilung: Kleine Schilddrüse mit hoher Speicherung und vermehrtem Umsatz. Verdacht auf leichte Hyperthyreose oder Jodfehlverwertung.
8. Nebenwirkungen von Primidon: keine

20 Jahre , weiblich :

1. Erster Anfall mit 17 Jahren. Grand mal.
2. Primidon 3 x 1 Tablette (0,75 mg/die) 2 Jahre.
3. Kinderkrankheiten: Masern, Keuchhusten.
Erkrankungen oder Beschwerden anderer Organe: Keine.
Medikamente: Nur Primidon.
4. Interner und neurologischer Befund: Unauffällig.
5. Schilddrüsenerkrankungen: Keine.
Schilddrüsengröße: 1
Symptome oder Befunde für eine Hypo- bzw. Hyperthyreose: Keine
6. Laborchemische Untersuchungen: Keine Abweichungen vom Normbereich.
Leukozyten 6.400.
Cholesterin 190 mg% (Mittelwert 191,3 mg%, Streuung 38,1 mg%)
7. Radiojodtest (mit 20 mCi J 131)
Nach 2^h 43%, nach 6^h 65%, nach 24^h 70%, nach 48^h 73%.
Serumjod nach 48^h 0,2 %/l (kleiner 0,27% dos/l).
Befund: Rasche hohe Jodaufnahme nach 48^h 70%, danach leicht steigende Tendenz. Serumjod im Normbereich.
Szintigramm: Beidseits deutlich vergrößerte, insgesamt etwas unregelmäßig flau speichernde Schilddrüse ohne substernale Anteile.
Beurteilung: Beidseits vergrößerte, etwas unregelmäßig und flau speichernde Drüse mit deutlicher Jodavidität ohne Zeichen einer Hypo- oder Hyperthyreose.
8. Nebenwirkungen von Mylepsin
Vermehrtes Schlafbedürfnis und starke Müdigkeit auch tagsüber.

25 J a h r e , w e i b l i c h :

1. Erster Anfall mit 1 1/2 Jahren. Grand mal.
2. P r i m i d o n 3 x 2 Tabletten (1,5 mg/die) 8 Jahre.
Vorher Hydantoinderivate.
3. Kinderkrankheiten: Mumps, Keuchhusten.
Erkrankungen oder Beschwerden anderer Organe: Menstruationsstörungen.
Medikamente: Nur Primidon.
4. Interner und neurologischer Befund: Unauffällig.
5. Schilddrüsenerkrankungen: Keine
Schilddrüsengröße: 1
Symptome oder Befunde für eine Hypo- bzw. Hyperthyreose: Keine.
6. Laborchemische Untersuchungen: Keine Abweichungen vom Normbereich.
Leukozyten 5.400.
Cholesterin 138 mg% (Mittelwert 157,7 mg%, Streuung 38,2mg%)
7. Radiojodtest (30 mCi Jod 131)
Nach 2^h 25%, nach 6^h 43%, nach 24^h 59%, nach 48^h 58%.
Serumjod nach 48^h 0,12 %/l (kleiner 0,27% dos/l).
Befund: Normale Speicherung nach 24^h bis 59%, nach 48^h 58%.
Serumjod: Normal.
Szintigramm: Normal.
Große Schilddrüse mit regelrechter Aktivitätsverteilung.
Beurteilung: Radiojodtest und Szintigramm o.B.
8. Nebenwirkungen von Primidon
Vermehrtes Schlafbedürfnis; tagsüber müde. Merkschwäche.

27 Jahre, männlich:

1. Erster Anfall mit 15 Jahren. Grand mal.
2. Primidon 3 x 1 Tablette (0,75 mg/die) 2 Jahre. und
Apydan 2 x 1 Tablette. Vorher Hydanteinderivate.
3. Kinderkrankheiten: Röteln, Mumps, Keuchhusten.
Erkrankungen und Beschwerden anderer Organe: Keine.
Medikamente: Außer Primidon Apydan, 2x1 Tabl.
4. Interner und neurologischer Befund: Unauffällig.
5. Schilddrüsenerkrankungen: Keine.
Schilddrüsengröße: 1
Symptome oder Befunde für eine Hypo- bzw. Hyperthyreose:
Ausgesprochen starke Schweißneigung.
6. Laborchemische Untersuchungen: Keine Abweichungen vom Norm-
bereich.
Leukozyten: 6.320
Cholesterin: 200 mg% (Mittelwert 191,3 mg%, Streuung 38,1 mg%)
7. Radiojodtest (30 mCi Jod 131)
Nach 2^h 49%, nach 6^h 73%, nach 24^h 77%, nach 48^h 74%.
Serumjod: Nach 48^h 0,05 %/l (kleiner 0,27% dos/l).
Befund: Nach 2 und 6^h rasch ansteigende Speicherung.
Serumjod erniedrigt.
Szintigramm: Schilddrüse liegt größenmäßig an der oberen
Grenze. Sie zeigt geringe Aktivitätsunregelmäßigkeiten.
Beurteilung: Mäßiggradige Struma mit Aktivitätsunruhe.
Jodmangel.
8. Nebenwirkungen von Primidon
Polydipsie.... (Pat. trinkt mindestens 3 bis 4 l täglich).
Polyurie.....
Müdigkeit auch tagsüber.

27 Jahre, männlich:

1. Erster Anfall mit 12 Jahren. Grand mal.
2. Primidon 3 x 2 Tabletten (1,5 mg/die), 3 Jahre.
Vorher Hydantoinderivate.
3. Kinderkrankheiten: Masern, Keuchhusten.
Erkrankungen und Beschwerden anderer Organe: Keine
Medikamente: Nur Primidon.
4. Interner und neurologischer Befund: Unauffällig.
5. Schilddrüsenerkrankungen: Keine.
Schilddrüsengröße: 0
Symptome oder Befunde für eine Hypo- bzw. Hyperthyreose.
6. Laborchemische Untersuchungen: Keine Abweichung vom Normbereich.
Leukozyten: 3.600
Cholesterin: 220 mg% (Mittelwert 157,7 mg%, Streuung 38,2 mg%)
7. Radiojodtest (30 mCi Jod 131)
Nach 2^h 53%, nach 6^h 72%, nach 24^h 76%, nach 48^h 73%.
Serumjod nach 48^h 0,4%/l (kleiner 0,27% dos/l).
Nach 48^h PBI 0,35%/l (kleiner 0,2% dos/l).
Befund: Rasche hohe Jodaufnahme nach 6^h , nach 24^h 76%,
danach leichter Abfall auf 73% in 48^h .
Serumjod und PBI leicht erhöht.
Szintigramm: Nach Form und Größe weitgehend unauffällige,
nur geringe unregelmäßig speichernde Schilddrüse.
Beurteilung: Unauffällige Schilddrüse mit allenfalls gering
hyperthyreoter Stoffwechsellaage.
8. Nebenwirkungen von Primidon
Tagsüber vermehrt müde. Konzentrationsstörungen am Arbeitsplatz (Patient ist Bankangestellter).

40 Jahre, männlich:

1. Erster Anfall mit 25 Jahren. Grand mal und Dämmerattacken.
2. Primidon 3 x 1 Tablette (0,75 mg/die), 3 Jahre.
Vorher Hydantoinderivate.
3. Kinderkrankheiten: Nicht Erinnerung.
Erkrankungen und Beschwerden anderer Organe: Vor 5 Jahren Behandlung wegen Magengeschwüren. Seit einem halben Jahr beschwerdefrei.
Medikamente: Nur Primidon.
4. Interner und neurologischer Befund: Unauffällig.
5. Schilddrüsenerkrankungen: Keine.
Schilddrüsengröße: 1
Symptome oder Befunde für eine Hypo- bzw. Hyperthyreose: Keine.
6. Labordiagnostische Untersuchungen: Keine Abweichungen vom Normbereich.
Leukozyten: 7.120
Cholesterin: 225 mg% (Mittelwert 198,3 mg%, Streuung 35 mg%).
7. Radiojodtest (30 mCi Jod 131)
Nach 2^h 40%, nach 6^h 62%, nach 24^h 65%, nach 48^h 70%.
Serumjod nach 48^h 0,13%/l (kleiner 0,27% dos/l).
Befund: Rasche hohe Jodaufnahme nach 6^h, leicht steigende Tendenz bis 70% in 48^h. Serumjod im Normbereich.
Szintigramm: Beidseits leicht vergrößerte, insgesamt etwas unregelmäßig speichernde Schilddrüse, deren li. Anteil eine geringere Impulsabgabe zeigt.
Beurteilung: Beidseits leicht vergrößerte, gering unregelmäßig speichernde Schilddrüse mit deutlicher Jodavidität ohne Zeichen einer Hypo- oder Hyperthyreose.
8. Nebenwirkungen von Primidon: Keine

45 Jahre, männlich:

1. Erster Anfall mit 5 Jahren. Grand mal.
2. Primidon 3 x 2 Tabletten (1,5 mg/die), 1 Jahr;
3 x 1 Tablette (0,75 mg) 6 Jahre. Vorhergehende antiepileptische Therapie keine Erinnerung mehr.
3. Kinderkrankheiten: Masern.
Mit 15 Jahren Hepatitis.
Erkrankungen und Beschwerden anderer Organe: Keine
Medikamente: Nur Primidon. Bis vor einem halben Jahr Essentiale wegen geringgradig erhöhter Transaminasen.
4. Interner und neurologischer Befund: Leber 2 QF vergrößert und druckschmerzhaft. Sonst unauffällig.
5. Schilddrüsenerkrankungen: Keine.
Schilddrüsengröße: 1
Symptome oder Befunde für eine Hypo- bzw. Hyperthyreose: Keine.
6. Laborchemische Untersuchungen: Keine Abweichungen vom Normbereich (auch Transaminasen nicht erhöht).
Leukozyten: 6.450
Cholesterin: 220 mg% (Mittelwert 208,4 mg%, Streuung 41,0 mg%)
7. Radiojodtest (30 mCi J 131)
Nach 2^h 62%, nach 6^h 69%, nach 24^h 69%, nach 48^h 67%.
Serumjod nach 48^h 0,11%/l (kleiner 0,27% dos/l).
Befund: Rasche hohe Jodaufnahme nach 2 und 6 Stunden. Danach plateauförmiger Verlauf. Serumjod im Normbereich.
Szintigramm: Beidseits, vor allen Dingen rechts deutlich vergrößerte, insgesamt recht unregelmäßig speichernde Schilddrüse ohne substernalen Anteil.
Beurteilung: Jodavide, beidseits deutlich vergrößerte Schilddrüse mit euthyreoter Stoffwechsellaage. Verdacht auf Jodmangel.
8. Nebenwirkungen von Primidon
Nach der Mittagsdosis vermehrt Müdigkeit (Pat. ist Lagerarbeiter)

72 Jahre, männlich:

1. Erster Anfall mit 60 Jahren. Grand mal.
2. Primidon 2 x 1 Tablette (0,5 mg/die), 5 Jahre;
3 x 1 Tablette (0,75 mg/die) 7 Jahre.
3. Kinderkrankheiten: Masern, Windpocken.
Erkrankungen und Beschwerden anderer Organe: Keine.
Pat. war nie ernstlich krank.
Medikamente: Nur Primidon.
4. Interner und neurologischer Befund: Unauffällig.
5. Schilddrüsenerkrankungen: Keine.
Schilddrüsengröße: 0
Symptome oder Befunde für eine Hypo- bzw. Hyperthyreose:
Keine.
6. Laborchemische Untersuchungen: Keine Abweichungen vom Normbereich.
Leukozyten: 6.220
Cholesterin: 200 mg% (Mittelwert 208,4 mg%, Streuung 41,0mg%).
7. Radiojodtest (30 mCi J 131)
Nach 2^h 53%, nach 6^h 71%, nach 24^h 74%, nach 48^h 74%.
Serumjod nach 48 Stunden 0,2 %/l (kleiner 0,27 dos/l).
Befund: Nach 2 und 6 Stunden rasch ansteigende Speicherung,
nach 24 Stunden 74%, nach 48 74%. Serumjod.. normal.
Szintigramm: Normal große Schilddrüse. Basal findet sich
eine intensive Aktivitätsansammlung. Im übrigen zeigt die
Aktivitätsverteilung ganz geringe Unruhe.
Beurteilung: Normal große Schilddrüse mit kleiner, inten-
siver speicherndem Bereich re. medial. Hohe Speicherungs-
kurve bei normalem Serumjod. Verdacht auf intrathyreoidale
Blockierung. Jodavidität.
8. Nebenwirkungen von Primidon: Keine

72 Jahre, männlich:

1. Erster Anfall mit 70 Jahren. Grand mal.
2. Primidon 3 x 1 Tbl. (0,75 g/die), 2 Jahre.
3. Kinderkrankheiten: keine Erinnerung.
Erkrankungen und Beschwerden anderer Organe: beim Treppensteinen Atemnot; häufig Kribbeln in den Beinen.
Medikamente: Nur Primidon.
4. Interner und neurologischer Befund: RR 180/100, Puls 84 pro/Min. regelmäÙig. ASR beidseits deutlich abgeschwächt.
5. Schilddrüsenerkrankungen: keine.
Schilddrüsengröße: I
Symptome oder Befunde für eine Hypo- bzw. Hyperthyreose: keine.
6. Laborchemische Untersuchungen: BKS 25/40. Elektrophorese sowie übrige Werte im Normbereich.
Leukozyten: 5900
Cholesterin: 200 mg% (Mittelwert 208,4 mg%, Streuung 41,0 mg%).
7. Radiojodtest (30 mCi J 131)
Nach 2 h 45 %, nach 6 h 69 %, nach 24 h 75 %, nach 48 h 69 %.
Serumjod nach 48 h 0,68 %/l (kleiner 0,27 %/dos/l).
Nach 48 h PBI 0,49 %/l (kleiner 0,20 %/dos/l).
Befund: rasche hohe Jodaufnahme in 6 Std., in 24 Std. 75 % erreichend. Danach Abfall in 48 Std. Serumjod und proteingebundenes Jod erhöht.
Szintigramm: beidseits allenfalls gering vergrößerte, weitgehend gleichmäÙig speichernde Schilddrüse, keine wesentlichen substernalen Anteile.
Beurteilung: der Jodtest und die Serumjod- bzw. PBI-Werte sprechen für eine geringgradige hyperthyreote Stoffwechsellage. Szintigraphisch keine Auffälligkeiten.
8. Nebenwirkungen von Primidon: keine.

Zusammenfassung des Patientengutes:

Die 10 untersuchten Patienten stammten aus dem niederbayerischen Raum und lebten seit mindestens 15 Jahren in diesem Gebiet. Der überwiegende Teil der Patienten waren Männer (2 Frauen mit 20 und 25 Jahren). Das Alter der Patienten lag zwischen 16 und 72 Jahren (2 Männer mit 72 Jahren). Alle Patienten hatten Grand-mal-Anfälle; bei keinem war ein Tumor die Ursache für das Anfallsleiden. ^{nicht} Berücksichtigt wurde der Typ der Grand-mal-Anfälle (Aufwach-, Schlaf- oder diffuse Form). Anfälle bestanden natürlich bei den jüngeren Patienten (16 und 17 männlich und 20 weiblich) mit Ausnahme eines 72jährigen Patienten kürzere Zeit als bei den älteren. Die längste Anfallsanamnese hatte eine 25jährige Patientin mit 23 Jahren und ein 45jähriger Patient mit 40 Jahren.

Über Primidon-Therapie:

Sämtliche Patienten wurden mindestens seit 2 Jahren mit Primidon behandelt. 5 Patienten 2 Jahre und 1 Patient 3 Jahre lang. Über 7 und 8 Jahre 2 Patienten. Am längsten standen unter Primidon-Therapie eine 25jährige Patientin mit 8 Jahren und ein 72jähriger Patient mit 12 Jahren.

Dosis: Die meisten Patienten, nämlich 7, hatten eine Dosis von 0,75 g/die; 2 Patienten 1,5 g/die und ein 16jähriger Patient 0,5 g/die.

Mit keinem Antiepileptikum vorbehandelt waren 4 Patienten; die restlichen 6 Patienten hatten Hydantoinderivate über längere Zeit erhalten.

Eine antiepileptische Zusatzmedikation hatte 1 Patient, der 3 Jahre Apydan, 2x1 Tablette einnahm.

Kein Patient hatte in dem letzten halben Jahr vor der Untersuchung andere Pharmaka eingenommen.

Erkrankungen anderer Organe: - interner u. neurologischer Befund:

Für ernsthafte Erkrankungen anderer Organsysteme fand sich bei keinem Patienten in der Anamnese ein Hinweis. Der interne und neurologische Befund war bei 8 Patienten völlig unauffällig. Ein

Pati(45) hatte lediglich eine um 2 QF vergrößerte Leber und war bis vor einem halben Jahr mit Essentiale behandelt worden. Bei einem 72jährigen Patienten war der RR 180/100, der Puls mit 84 pro Min. regelmäßig und die ASR beidseits deutlich abgeschwächt.

Allgemeine Laborbefunde:

Die allgemeinen Werte der Laborbefunde lagen im wesentlichen innerhalb der aufgeführten Normbereiche. Bei einem 70jährigen Patienten war bei sonst normalen Laborwerten die BKS mit 25/40 erhöht.

Auf die Erhebung von Mittelwerten wurde, da keine wesentlichen Abweichungen bestanden, verzichtet. Cholesterinwert wird im Zusammenhang mit der Schilddrüsendiagnostik aufgeführt.

In der folgenden Tabelle werden Dosis und Dauer der Primidon-Therapie und ihre Einwirkung auf das weiße Blutbild betrachtet.

Alter	Anfallstherapie				
Anfälle seit	vor Pr.	Pr. Zeit, Dosis	Leukozyten	Lymphozyten	
5m	Hyd.	2J. o,75 g/d	5200	28 %	1456
seit 4 J.					
7m	-	2J. o,5 g/d	4800	30 %	1440
seit 2 J.					
ow					
seit 3J.	-	2J. o,75 g/d	6400	27 %	1728
5w	Hyd.	8J. 1,5 g/d	5400	30 %	1620
seit 23 J.					
7m	Hyd.	2J. o,75 g/d	6320	25 %	1580
seit 12 J.		Apydan 2 x 1			
7m	Hyd.	3J. 1,5 g/d	3600	38 %	2268
seit 15 J.					
om	Hyd.	3J. o,75 g/d	7120	34 %	2321
seit 15 J.					
5m	Hyd.	6J. o,75 g/d	6150	27 %	1660
seit 40 J.		1J. 1,5 g/d			
2m	-	7J. o,75 g/d	6220	29 %	1804
seit 12 J.		5J. o,5 g/d			
2m	-	2J. o,75 g/d	5900	32 %	1888
seit 2 J.					

m: männlich

w: weiblich

A: Anfall

Hyd: Hydantoin

Pr: Primidon

Das rote Blutbild der Patienten zeigte keine pathologischen Auffälligkeiten.

Aus dem weißen Blutbild ergibt sich:

Mittelwert der 10 Patienten: Leukozyten 5.810, Lymphozyten 30 % (absolut 1.743)

Stellt man den Bezug zur Primidondosis auf: so haben 7 Patienten Primidon (0,75 g/die) erhalten. (4 Pat. - 2 Jahre, 1 Pat. - 3 Jahre und 1 Pat. - 6 Jahre)

Mittelwert dieser Patientengruppe: Leukozyten 6173, Lymphozyten 29 % (absolut 1840)

2 Patienten hatten Primidon (1,5 g/die). (1 Pat. - 3 Jahre, 1 Pat. - 8 Jahre) Bei den ersten Patienten (3 Jahre) waren die Leukozyten 3600, die Lymphozyten 38 % (absolut 2268); bei den anderen Patienten (8 Jahre) die Leukozyten 5400, Lymphozyten 30 % (absolut 1620).

1 Patient hatte Primidon (0,5 g/die) 2 Jahre. Leukozyten 5200, Lymphozyten 28 % (absolut 1456)

Bringt man die Dauer der Primidontherapie in Relation: so erhielten 2 Jahre 5 Patienten Primidon (4 Pat. - 0,75 g/die, 1 Pat. 0,5 g/die).

Mittelwert dieser Patientengruppe: Leukozyten 5724, Lymphozyten 28,5 % (absolut 1635).

3 Jahre Primidon hatten 2 Patienten (1,5 g/die, 0,75 g/die).

Der erste Patient (1,5 g/die): Leukozyten 3600, Lymphozyten 38 % (absolut 2268); der 2. Patient (0,75 g/die) Leukozyten 7120, Lymphozyten 34 % (absolut 2321).

7, 8 und 12 Jahre Primidon hatten 3 Patienten (7 Jahre - 0,75 g/d 8 Jahre - 1,5 g/die, 12 Jahre - 0,75 g/die).

Mittelwert dieser 3 Patienten: Leukozyten 5933, Lymphozyten 27 % (absolut 1660)

Zusammenfassende Beurteilung

Aus dieser Aufteilung ist ersichtlich, soweit dies bei 10 Patienten von Aussagekraft sein kann, daß weder hinsichtlich der Dauer der Therapie, noch der Dosis bei den unterteilten Patientengruppen größere Unterschiede zwischen der Leukozytenzahl und der Lymphozytenzahl vorhanden sind. Von gewisser Auffälligkeit, daß der Mittelwert der Lymphozyten (29 %) prozentual um 4 % höher lag als bei einer gesunden Vergleichsgruppe von 5 Patienten (Lymphozyten 25 %) mit einer durchschnittlichen Leukozytenzahl von 5.800.

Lediglich bei einem 27-jährigen Patienten (P 1,5 g/die - 3 Jahre) waren die Leukozyten (3.600) pathologisch erniedrigt. Die Lymphozyten hatten mit 38 % (absolut 2.268) den prozentual höchsten Anteil im Vergleich zum Mittelwert 30 % absolut 1.743 der 10 Patienten.

Diese Leukopenie, ohne Schädigung des roten Blutbildes, kann als Folge einer Primidondauertherapie betrachtet werden, da andere Ursachen ausschieden. Auch in der Literatur weisen einige Autoren auf diese Nebenwirkung hin.

Bei keinem Patienten war im Differenzialblutbild eine Verschiebung zugunsten jugendlicher Neutrophiler vorhanden. Die Eosinophilen (2 - 4 %), die Basophilen (0 - 1 %) und die Monozyten (2 - 5 %) waren im Normbereich.

Klinische Ergebnisse zur Schilddrüsendiagnostik

Kein Patient hatte früher an einer Erkrankung der Schilddrüse gelitten, noch wurde er von einem vorbehandelnden Arzt auf einer derartigen Erkrankung hingewiesen.

Bei der klinischen Untersuchung konnte bei keinem der Patienten körperliche Beschwerden oder Befunde erhoben werden, die für eine Hypo- oder Hyperthyreose relevant waren.

Psychische Veränderungen, die bei Hypothyreosen (Müdigkeit, geistige Verlangsamung) bekannt sind, waren bei einigen Patienten vorhanden, überschnitten sich aber teilweise gleichzeitig mit "vegetativen" Symptomen einer Hyperthyreose.

Die palpierte Schilddrüse war bei 4 Patienten nicht vergrößert. (Schilddrüsengröße 0). Die 4 Patienten: 16 m (P 0,75g/die - 2 Jahre), 17 m (P 0,5g/die - 2 Jahre), 27 m (P 1,5g/die - 3 J.) und 72 m (P 0,75g/die - 7 Jahre und 0,5g/die - 5 Jahre)

Bei 6 Patienten war die Schilddrüse im wesentlichen nur tastbar vergrößert (Schilddrüsengröße I). Die 4 Patienten:

20 w (P 0,75g/die - 2 Jahre), 25 w (P 1,5g/die - 8 Jahre), 27 m (P 0,75g/die - 2 Jahre und Apydan 2 x 1), 40 m (P 0,75g/die - 3 Jahre), 45 m (P 0,75g/die - 6 Jahre und 1,5g/die - 1 Jahr), 72 m (P 0,75g/die - 2 Jahre).

Kein Patient hatte eine deutlich sichtbare oder hochgradige Struma (Schilddrüsengröße II und III).

Beim Palpationsbefund fand sich eine weiche bis mittelderbe Konsistenz ohne Knotenbildung.

PAT.	ANTIEPILEPT. THERAPIE		Radiojodtest						PBI, %	Chol	BEURTEILUNG
	VORP.	ZEIT	DOSE	W. g.	2 ^a	6 ^a	24 ^a	48 ^a			
16m A 4J	Hy.	2J.	0,75g/d	0	14	26	55	60	0,13	210	Normalgroße Drüse; verzögerte Jodaufnahme; jedoch keine Hypothyreose
17m A 2J		2J.	0,5g/d	0	33	64	72	67	0,77	0,62	215 Drüse etwas verkleinert; hohe Speicherung; vermehrter Umsatz; Verdacht auf leichte Hyperthyreose; Jodfehlverwertung.
20w A 3J		2J.	0,75g/d	1	43	65	70	73	0,20	190	Bds. vergrößerte Drüse; deutliche Jodavidität.
25w A 23J	Hy.	8J.	1,5g/d	1	25	43	59	58	0,12	138	Große Drüse; regelrechte Aktivitätsverteilung. Radioj. Test u. Szint. o. b.
27m A 12J	Hy.	2J.	0,75 g/d Apydan 2 x 1	1	49	73	77	74	0,05	200	Mäßig gradige Struma; Aktivitätsunruhe; Jodmangel
27m A 15J	Hy.	3J.	1,5g/d	0	53	72	76	73	0,40	0,35	220 Unauffällige Drüse; geringe Hyperthyreote Stoffwechsellaage.
40m A 15J	Hy.	3J.	0,75g/d	1	40	62	65	70	0,13	225	Bds. vergrößerte Drüse; Jodavidität.
45m A 40J	?	6J.	0,75g/d 1J. 1,5g/d	1	62	69	69	67	0,11	213	Bds. vergrößerte Drüse; Jodavidität; Verdacht auf Jodmangel.
72m A 12J		7J	0,75g/d 5J 0,5 g/d	0	53	71	74	74	0,20	200	Normalgroße Drüse; hohe Speicherkurve; normales Serum Jod; Verdacht auf Intrathyreoidale Blockierung, Jodavidität.
72m A 2J		2J	0,75g/d	1	45	69	75	69	0,68	0,49	200 Bds. gering vergrößerte Drüse; Serum Jod und PBI und Jodtest sprechen für geringe Hyperthyreose. (keine Klinik)

Tabelle:

1. Alter und Geschlecht des Pat. Aus der Anfallsanamnese die Zeitdauer des Anfallsleidens.
2. Antikonvulsive Vorbehandlung
3. Primidon (Dosis - Zeit).
4. Schilddrüsengröße
5. Radiojodtest (nach 48 Std. Serumjod und PBI)
6. Serumcholesterinspiegel
7. Beurteilung des Radiojodtests.

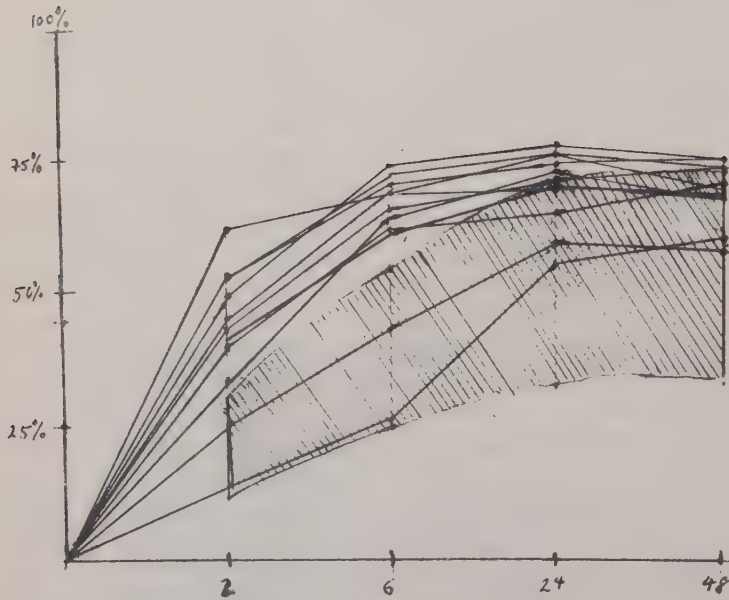


Abbildung:

Radiojodteste der 10 Pat..

Der "Normalbereich" für den Radiojodtest ist schraffiert (streng genommen sind Normbereiche nicht festlegbar, da die Speicherrhöhe lediglich ein Ausdruck der Radiojodavidität ist).

Die Radiojodkurven von 8 von 10 Pat. liegen über diesem "Bereich".

Die Kurve (rot) aus den Mittelwerten der Pat. rückt an den Rand der obersten "Normgrenze".

Radiologische Ergebnisse der Schilddrüsendiagnostik

Bei keinem der Patienten war innerhalb des letzten Jahres eine Röntgenkontrastuntersuchung vorgenommen worden. Medikamente, die den Radiojodtest beeinflussen können, wurden in dem gleichen Zeitraum nicht eingenommen.

Testdosis: Die 3 jüngeren Patienten (16 m, 17 m und 20 w) hatten 20 mCi Jod 131, die restlichen 7 Patienten 30 mCi Jod 131 erhalten.

Mittelwerte (10 Pat.) der %Dosis nach 2, 6, 24 und 48 Stunden

Mittelwert	höchster Wert	niedrigster Wert
2 h : 41,7 %	62 % (45 m)	14 % (16 m)
6 h : 61,4 %	73 % (27 m)	26 % (16 m)
24h : 69,2 %	77 % (27 m)	55 % (16 m)
48h : 68,5 %	74 % (27 m u. 72 m)	58 % (25 w)

Die Speicherungswerte lagen bei keinem Patienten im Bereich einer Hypothyreose.

Die niedrigsten Werte nach 2, 6 und 24 h bei normalem Serumjod fanden sich bei dem 16-jährigen Patienten (P 0,75g/die - 2 J.). Die Stoffwechsellaage war jedoch nicht hypothyreot; die Schilddrüsengröße normal.

Die höchsten Werte nach 6, 24 und 48 Stunden bot ein 27-jähriger Patient (P 0,75 g/die - 2 Jahre und Apydan 2 x 1). Die Schilddrüse war mäßig vergrößert mit einer Aktivitätsunruhe. Aufgrund des erniedrigten Serumjods (0,05 Dos.%/l) stellte man den Verdacht auf einen Jodmangel.

In der Speicherungskurve zeigten 8 Patienten nach 2 und 6 h eine rasche Jodraffung. Etwas erniedrigte, jedoch noch keinesfalls pathologische Werte, hatte der 16-jährige Patient (P 0,75g/die - 2 Jahre) und eine 25-jährige Patientin. (P 1,5g/die - 8 Jahre). Der Kurvenverlauf nach 24 und 48 h war bei allen Patienten im wesentlichen unauffällig.

Das Serumjod (normal kleiner 0,27 %Dos/l) nach 48 h wurde bei allen Patienten gemessen. Es lag bei 3 Patienten über dem Normbereich. Nur bei diesem 3 Patienten wurde auch das PBI (normal kleiner 0,2 %Dos/l) nach 48 h bestimmt, das ebenfalls erhöht war.

Patienten	Serumjod	PBI
17 m (P 0,5g/die - 2 J)	0,77	0,62
27 m (P 1,5g/die - 3 J)	0,4	0,35
72 m (P 0,75g/die- 2 J)	0,68	0,49

Bei diesen 3 Patienten war weder ein steilerer Anstieg noch Abfall im Vergleich zu den übrigen Patienten feststellbar. Speziell wegen des erhöhten Serumjods und PBI wurde die Verdachtsdiagnose einer Hyperthyreose geäußert. Klinisch manifeste Symptome für diese Diagnose waren nicht vorhanden.

Das Szintigramm bestätigte die palpatorisch erfaßten Strumengrößen (4 Patienten - Schilddrüsengröße 0, 6 Patienten - Schilddrüsengröße I).

Eine unregelmäßige Aktivitätsverteilung fand sich bei 6 Patienten. Bei 4 dieser Patienten (20 w, 40 m, 45 m, 72 m) wurde der Verdacht auf eine Jodavidität geäußert. 3 Patienten hatten zugleich eine vergrößerte Struma, bei dem 72-jährigen war die Struma normal groß. 1 Patient hatte einen Jodmangel (Serumjod 0,05 %Dos/l); die Schilddrüse war ebenfalls vergrößert. Bei einem Patienten (27 m) mit normal großer Drüse lag der Verdacht auf eine Hyperthyreose nahe.

Ohne Zeichen für eine Aktivitätsunruhe waren 4 Patienten. 2 Patienten (16 m, 25 w) hatten eine euthyreote Stoffwechsella-
ge. Bei dem 16-jährigen war die Struma normal groß, bei der 25-jährigen war sie vergrößert. Bei 2 Patienten (17 m, 72 m) legte man sich radiologisch auf eine Hyperthyreose fest. Der 72-jährige Patient hatte eine vergrößerte Schilddrüse, der 17-jährige eine Drüse im Normbereich.

Bei der radiologischen Beurteilung der Schilddrüsen-Stoffwechsellage hatten 2 Patienten (16 m, 25 w) eine Euthyreose.

Bei 4 Patienten (20 w, 40 m, 45 m, 72 m) wiesen die Befunde auf eine Jodavidität hin. Ein ausgeprägter Jodmangel (Serumjod 0,05 %Dos/l) lag bei 1 Patienten (27 m Apydan) vor.

Bei 3 Patienten (17 m, 27 m, 72 m) war radiologisch eine Hyperthyreose (erhöhtes Serumjod und FBI) möglich.

Primidontherapie - Schilddrüsendiagnose - Cholesterinspiegel

	Primidon, Dosis-Zeit	Schilddrüsen- diagnose	Chol. Wert mit Alters- mittelwert
16 m	0,75g/d - 2 J	Euthyreose	210 mg% (191,3 - 38,1)
17 m	0,5 g/d - 2 J	Hyperthyreose	215 mg% (191,3 - 38,1)
20 w	0,75g/d - 2 J	Jodavidität	190 mg% (191,3 - 38,1)
25 m	1,5 g/d - 8 J	Euthyreose	138 mg% (157,7 - 38,2)
27 m	0,75g/d - 2 J Apydan 2 x 1	Jodmangel	200 mg% (157,7 - 38,2)
27 m	1,5 g/d - 3 J	Hyperthyreose	220 mg% (157,7 - 38,2)
40 m	0,75g/d - 3 J	Jodavidität	225 mg% (198,3 - 35,1)
45 m	0,75g/d - 6 J 1,5 g/d - 1 J	Jodavidität	213 mg% (209,2 - 42,8)
72 m	0,75g/d - 7 J 0,5 g/d - 5 J	Jodavidität	200 mg% (208,4 - 41,0)
72 m	0,75g/d - 2 J	Hyperthyreose	200 mg% (208,4 - 41,0)

Der Serumcholesterinspiegel (180 - 250 mg%) war bei keinem Patienten pathologisch erhöht.

Bei den 3 Patienten (17 m: P 0,5 g/die - 2 J.; 27 m: P 1,5g/die - 3 J.; 72 m: P 0,75 g/die - 2 J.) war mit einer angeblich hyperthyreoten Stoffwechsellage der Cholesterinspiegel (Mittelwert 212 mg%) nicht niedriger im Vergleich zu 3 Patienten (16 m: P 0,75 g/die - 2 J.; 27 m: P 0,75 g/die - 2 J. Apydan 2x1; 72 m: P 0,75 g/die - 7 J., 1,5 g/die - 5 J.) gleichen Alters. (Mittelwert 212 mg%).

Eine Abhängigkeit des Cholesterinspiegels zur Primidon-dauertherapie (Dosis u. Zeit) läßt sich bei diesen Patienten auch unter Berücksichtigung der Schilddrüsenstoffwechsellaage nicht feststellen.

Nebenwirkungen von Primidon

Unter diesem Punkt wird der radiologische Schilddrüsenbefund, "evtl." psychische Alterationen für eine Hypo- oder Hyperthyreose im Zusammenhang mit möglichen Nebenwirkungen einer Primidondauertherapie betrachtet.

	radiolog. Sch.-Diagn.	psychische Hypothyrr.	Symptome Hyperthyrr.	<u>Nebenwirkung von Primidon</u>
16 m 0,75g-2J	Euthyreose	Müdigkeit geist.Ver- langsamung Merkschw.	Nervosität Reizbarkeit	Müdigkeit 1.Tabl.
17 m 0,5g -2J	Hyperthyrr.	-	-	-
20 w 0,75g-2J	Jodavid.	Müdigkeit vermehrtes Schlafbed.	Nervosität Verstimm- barkeit	Müdigkeit Schlafbed.
25 w 1,5 g-8J	Euthyreose	Müdigkeit geist.Ver- langsamung Merkschw.	Verstimm- barkeit	Müdigkeit
27 m 0,75g-2J Apydan	Jodmangel	Müdigkeit geist.Ver- langsamung	Verstimm- barkeit	Müdigkeit <u>Polydipsie</u> u. <u>Polyurie</u>
27 m 1,5 g-3J	Hyperthyrr.	Müdigkeit geist.Ver- langsamung	Verstimm- barkeit	Müdigkeit <u>Leukopenie</u>
40 m 0,75g-3J	Jodavid.	-	-	-
45 m 0,75g-6J 1,5 g-1J	Jodavid.	Müdigkeit	-	Müdigkeit 2.Tabl.
72 m 0,75g-7J 0,5 g-5J	Jodavid.	Merkschw.	-	-
72 m 0,75g-2J	Hyperthyrr.	Merkschw.	-	-

Über eine belastigende Müdigkeit klagten 6 Patienten (16m, 20w, 25w, 27m, 27m, 45), die bei 2 Patienten (16m, 45m) besonders nach der Medikamenteneinnahme auftrat. Zugleich fühlte sich ein Teil dieser Patienten in seiner geistigen Leistungsfähigkeit eingeschränkt. Aber auch einer leichten Verstimmbarkeit, Reizbarkeit oder "Nervosität" glaubten sich einige Patienten (16m, 25w, 27m) unterworfen. Körperlich und geistig frisch fühlte sich der 17-jährige Patient (Hyperthyreose). Die beiden 72-jährigen Patienten waren altersentsprechend bis auf eine physiologische Merk- und Gedächtnisschwäche gesund.

Eine Zuordnung der psychiatrischen Veränderungen zur radiologischen Schilddrüsenfunktion war nicht möglich.

Die hier aufgeführten Abweichungen vom normopsychischen Befund, das auffällige Überlappen "psychiatrischer Symptome" einer Hypothyreose mit denen einer Hyperthyreose müssen unter dem Aspekt der Epilepsie und ihrer Folgeerscheinungen gesehen werden.

Die einzige unerwünschte Beeinträchtigung der psychiatrischen Situation durch eine Primidondauertherapie war "Müdigkeit" (6 Patienten).

Daß Primidon nicht frei von einem hypnotischen Effekt ist, beweist, daß diese pharmakogene Wirkung sich oft zu Beginn der Therapie einstellt.

Von unserer Patientengruppe verspürten 2 Patienten diese Nebenwirkung kurz nach der Tabletteneinnahme stärker.

Eine Beeinflussung anderer Organsysteme durch eine Primidondauertherapie konnte bei 2 Patienten angenommen werden.

Wie bereits erwähnt, hatte ein 27-jähriger Patient (P 1,5g/die - 3 J.) eine Leukopenie.

Ein gleichaltriger Patient (P 0,75g/die - 2J., Apydan 2 x 1) hatte angeblich seit seiner Primidoneinnahme vermehrt Durst und eine Polyurie. Für einen Diabetes mellitus boten sich keine Anhaltspunkte.

Beurteilung und Diskussion der Schilddrüsendiagnostik bei 10 Patienten.

Die 10 Anfallspatienten nahmen alle länger als 2 Jahre **P r i m i d o n** (Durchschnittsdosis 0,75 g/die) ein. Frühere Erkrankungen oder Beschwerden von Seiten der Schilddrüse zum Zeitpunkt der Untersuchung waren bei keinem Pat. nachweisbar.

Das Phänomen der Überschneidung von hypo- und hyperthyreoten psychiatrischen Symptomen ist verständlich, da es sich bei den Pat. um Epileptiker handelt.

Eine Korelation zwischen Schilddrüsenbefunden und der **P r i m i d o n t h e r a p i e** war nicht vorhanden.

Die voraussetzende Tatsache für die Beurteilung der palpatorischen (Schilddrüsengröße 0: 4 Pat., Schilddrüsengröße I: 6 Pat.) und radiologischen Ergebnisse ist, daß alle Pat. seit mehr als 15 Jahren im süddeutschen Raum lebten oder hier geboren wurden.

Bereits bei Schilddrüsengesunden findet man in Jodmangelgebieten höhere Speicherungswerte, als in Gegenden mit ausreichender Jodversorgung. Bei Strumapatienten sollen die Werte noch höher liegen.

Nur unter diesem Gesichtspunkt sind die erhöhten Mittelwerte (nach 2 Std. - 41,7 %, 6 Std. - 61,4 %, 24 Std. - 69,2 %, 48 Std. - 68,5 %) und die rasche Jodraffung nach 2 und 6 Std. zu sehen, die unabhängig von der Zeitdauer der **P r i m i d o n e i n n a h m e** waren. Die Speicherungshöhe kann lediglich Ausdruck einer Jodavidität sein.

Der szintigraphische Befund der Aktivitätsunruhe bei 6 Pat. (5 Pat.: Schilddrüsengröße I) läßt ebenfalls auf einen Jodmangel schließen.

In keiner Weise ließen die radiologischen Diagnosen eine Einordnung zur **P r i m i d o n t h e r a p i e** zu.

2 Pat. hatten eine Euthyreose, 4 Pat. eine Jodavidität. Bei 1 Pat. dachte man wegen eines erniedrigten Serumjods an einen Jodmangel. Bei 3 Pat. wurde wegen erhöhter Serumjod- und PBI-Werte der Verdacht auf eine Hyperthyreose geäußert. Die plateau-förmigen Speicherkurven sprachen weniger dafür, auch

klinisch waren keine manifesten Symptome vorhanden.
Kein einziger Pat. zeigte Werte für eine Hypothyreose.

Bei Betrachtung dieses Diagnosespektrums hat man den Eindruck, daß es sich um die Auswahl eines Normalkollektivs von Schilddrüsengesunden aus einem Jodmangelgebiet handelt, obwohl vergleichende Ergebnisse nicht vorlagen.

Die Cholesterinwerte aller Pat. waren in den geforderten Normbereichen, ein Einfluß von P r i m i d o n war nicht gegeben.

PBI und T₃ Bestimmung bei Primidontherapie.

18 Pat. (12 weiblich und 6 männlich), die unter Primidontherapie standen, oder auf dieses Medikament eingestellt wurden, wurden untersucht.

Folgende Punkte fanden dabei Berücksichtigung:

1. Alter des Pat. Auftreten des ersten Anfalls. Anfallsart.
2. Zeitdauer der Primidontherapie. Tagesdosis. Frühere Antiepileptika. Antiepileptische Zusatzmedikation.
3. Allgemeine Laborbefunde: BKS, Blutbild, Elektrophorese, Transaminasen, Bilirubin, alk. Phosphatasen, Urinstatus und evtl. BZ.
4. Schilddrüse: frühere Erkrankungen; Symptome und Befunde für eine Schilddrüsenstoffwechselstörung. Schilddrüsengröße. Medikamente die den PBI und T₃-Test beeinflussen.
5. Laborchemische Schilddrüsendiagnostik:

PBI-Test (normal 3,1 - 6,8 mg%)

T₃ in vitro Test (normal 32 - 42 %)

Serumcholesterin (normal 180 - 250 mg%)

Krankengut:

Die 18 Pat. (12 Frauen und 6 Männer) waren Pat. der Nervenlinik der Universität München und lebten im süddeutschen Raum.

Die weiblichen Pat. konnten in 3 Altersgruppen unterteilt werden.

Die Altersgruppe um 20 war mit 3 Pat. (18 J., 18,5 J., 19 J.) vertreten. Zwischen 20 und 40 Jahren waren 5 Pat. (27 J., 31 J., 32 J., 36 J., 40 J.). Über 50 Jahre waren 4 Pat. (53 J., 58 J., 62 J., 64 J.).

Bei den 6 männlichen Pat. waren 3 Pat. jüngeren Alters (19 J., 21 J., 24 J.), 1 Pat. mittleren Alters (43 J.) und 2 Pat. (64 J., 67 J.) über 60 Jahre.

Zum Anfallssyndrom: der größte Teil der Pat. (16) hatte Grand mal Anfälle. Grand mal Anfälle mit psychomotorischen Phänomenen hatten 2 Pat. (18,5 w, 21 m). Jacksonanfälle mit Grand mal Anfällen hatte 1 Pat. (53 w). Eine reine Schläfenlappenepilepsie hatte 1 Pat. (31 w). An Petit mal Anfällen litt 1 Pat. (32 w).

"Jüngere organische Hirnveränderungen" als auslösende Ursache des Krampfleidens waren bei 4 Pat. gegeben. (53 w - cerebraler Insult, 58 w - Hirntumor, 64 m - Cerebralsklerose, 67 m - Schädel-Hirntrauma).

Zur Primidontherapie.

Mindestens 1 Jahr bzw. weniger als 1 Jahr Primidon hatten 6 Pat. (1 Jahr: 62 w, 24 m, 67 m) weniger als 1 Jahr: 31 w, 40 w, 58 w). Auf Primidon eingestellt wurden 5 Pat. (18 w, 19 w, 53 w, 19 m, 64 m).

Ca. 2 Jahre unter Primidon standen 4 Pat. (18,5 w, 27 w, 64 w, 21 m).

Länger als 2 Jahre Primidon hatten 3 Pat. (36 w, - 4 J., 32 w - 5 J., 43 m - 3 J.).

Dosis: 0,75 g Primidon als Tagesdosis hatten 13 Pat.

1 g/die hatten 2 Pat. (18,5 w, 36 w). Weniger als 0,75 g/die hatten 3 Pat. (32 w, 58 w, 24 m).

Mit keinem Antikonvulsivum vorbehandelt waren 7 Pat. 11 Pat. hatten früher bereits Antikonvulsiva (meist Hydantoin) eingenommen.

Eine antiepileptische Zusatzmedikation erhielten 4 Pat., 2 Pat. (32 w, 62 w) Tegretal und 2 Pat. (21 m, 24 m) Hydantoinderivate.

Allgemeine Laborbefunde.

Die Werte der allgemeinen Laborbefunde waren bei dem größten Teil der Pat. innerhalb der aufgeführten Normgrenzen. Eine Aufstellung von Mittelwerten aller Pat. erschien deshalb wenig sinnvoll.

Berücksichtigt werden also nur die pathologischen Werte.

Die Blutkörperchen - Senkungsgeschwindigkeit war bei 4 Pat. (weibl.) mit einem Mittelwert von 21,5/22,5 erhöht.

2 männl. Pat. hatten ebenfalls eine Erhöhung der BKS (64 - 14/24, 67 - 20/32).

Bei keinem dieser Pat. war jedoch die Elektrophorese pathologisch verändert.

Der Urinstatus war bei den meisten Pat. als normal anzusehen. Übermäßig viele Leukozyten im Sediment fanden sich bei 3 Pat. (36 w, 53 w, 64 w), die zugleich eine erhöhte BKS hatten.

Das Bilirubin und die alk. Phosphatasen waren bei allen Pat. normal.

Einen gringgradigen Anstieg der Transaminasen hatten nur 2 Patienten (43 m, 67 m).

Das Gesamt-Eiweiß im Serum und die Serumelektrophorese waren bei 17 Pat. weitgehend normal.

Eine Vermehrung der Gammaglobuline bei normalem Alpha 1 und 2 und Beta-Glob. hatte 1 Pat. (40 w), die vor 1 Jahr an einer Hepatitis erkrankt war.

Im roten Blutbild fehlten bei allen Patienten charakteristische Zeichen einer Anämie.

In der folgenden Tabelle werden Dosis und Dauer der Primidon-Therapie der einzelnen Patienten und die Gesamtzahl der Leukozyten und Lymphozyten (%) erfaßt.

Dosis und Dauer der Primidon-Therapie und ihre Einwirkung auf das weiße Blutbild.

Alter Geschl. A. seit	Antiepilept.Th. vor P. Primidon Dosis/Zeit	Leukozyten vor und nach	Lymphozyten Primidon-Therapie
18 w A.seit 4 J.	Hyd. 0,75g/d 3 J. Einstellung	vor Therapie Leuko. 5840 nach 2 Mon. Leuko. 6320	Lympho. 31 % Lympho. 24 %
18,5 w A.seit 11,5 J.	Hyd. 1,0g/d-2J. 3 J.	vor Therapie - nach 2 Jahren Leuko. 4200	Lympho. 25 %
19 w A.seit 1J.	- 0,75g/d Einstellung	vor Therapie 10T Leuko. 5440 nach 2 Mon. Leuko. 5670	Lympho. 27 % Lympho. 28 %
27 w A.seit 11J.	Hyd. 0,75g/d-2J.	vor Therapie - nach 2 Jahren Leuko. 6430	Lympho. 24 %
31 w A.seit 6J.	Hyd. 0,75g/d-6M	vor Therapie - nach 6 Mon. Leuko. 7120	Lympho. 31 %
32 w A.seit 6J.	Teg. 0,37g/d-5J	vor Therapie - nach 5 Jahren Leuko. 5440	Lympho. 22 %
36 w A.seit 32J.	? 1g/d-4J	vor Therapie - nach 4 Jahren Leuko. 6900	Lympho. 32 %
40 w A.seit 20J.	Hyd. 0,75g/d-7M	vor Therapie - nach 7 Monaten Leuko. 5280	Lympho. 19 %

53 w					
1. Anfall	-	o,75g/d	vor Therapie		
		Einstellung	Leuko. 7360	Lympho. 22 %	
			nach 1,5 Mon.		
			Leuko. 6120	Lympho. 26 %	
58 w					
A.seit 7M.	-	o,5g/d-7M	vor Therapie		
			nach 7 Mon.		
			Leuko. 6800	Lympho. 26 %	
62 w					
A.seit 2J. Tag.		o,75g/d-1J	vor Therapie		
			nach 1 Jahr		
			Leuko. 6960	Lympho. 18 %	
64 w					
A.seit 2J.	-	o,75g/d-2J	vor Therapie		
			nach 2 Jahren		
			Leuko. 7660	Lympho. 19 %	
19 m					
A.seit 5J.	Hyd.	o,75g/d-	vor Therapie		
	4J.	Einstellung	Leuko. 7060	Lympho. 25 %	
			nach 2,5 Mon.		
			Leuko. 6960	Lympho. 23 %	
21 m					
A.seit 13J.	Hyd.	o,75g/d-2J.	vor Therapie		
			nach 2 Jahren		
			Leuko. 4880	Lympho. 20 %	
24 M					
A.seit 17J	Hyd.	o,5g/d-1J.	vor Therapie		
			nach 1 Jahr		
			Leuko. 5040	Lympho. 17 %	
43 m					
A.seit 20 J.	Hyd.	o,75g/d-3J.	vor Therapie		
	Barb.		nach 3 Jahren		
			Leuko. 5200	Lympho. 19 %	

64 m
1. Anfall - o,75g/d vor Therapie
Einstellung Leuko. 10200 Lympho. 18 %
nach 2 Mon. Leuko. 6900 Lympho. 23 %
(Infekt)

67 m
A. seit 1 J. - o,75g/d-1J. vor Therapie
nach 1 Jahr
Leuko. 6880 Lympho. 32 %

Bei Berücksichtigung der Dauer der Primidon-Therapie kann man zu folgenden Ergebnissen:

Bei der Einstellung auf Primidon (5 Patienten: 18 w, 19 w, 53 w, 19 m, 64 m Dosis o,75g/die), also bei bekanntem Ausgangswert der Leukozyten und Lymphozyten hatten 2 Pat. (18 w, 19 w) einen geringen Anstieg der Leukozyten, wobei die Lymphozyten % bei einem Pat. (18w) sich geringfügig verringerten und bei einem Pat. (19w) ungefähr gleich blieben.

2 Pat. (53 w, 19m) hatten eine leichte Abnahme der Leukozyten. Bei 1 Pat. (53 w) stiegen die Lymphozyten (%) bei 1 Pat. (19 m) fielen sie unwesentlich.

1 Pat. (64m) hatte eine Leukozytose, die nach 2 Monaten rückgängig war.

Mittelwert dieser 5 Pat. (2 Monate Primidon o,75 g/die):
Leukozyten 6325, Lymphozyten 25 %.

3 Pat. (31 w, 40 w, 58 w) hatten Primidon (o,75g/die - 2 Pat., o,5g/die - 58 w) ca. 6 Monate.

Mittelwert dieser 3 Pat. (ca. 6 Monate Primidon o,75 g/die):
Leukozyten 6400, Lymphozyten 25 %.

3 Pat. (62 w, 24m, 67m) hatten Primidon (o,75g/die - 2 Pat., o,5g/die/1 24 m) ca. 1 Jahr. 2 Pat. erhielten noch ein Zusatzantiepileptikum (24 - Zentropil, 62 w - Tegretal)

Mittelwert dieser 3 Pat. (ca. 1 Jahr Primidon o,75g/die)
Leukozyten 6270, Lymphozyten 22%.

4 Pat. (18,5 w, 27 w, 64 w, 21 m) hatten Primidon (0,75 g/die - 3 Pat., 1 g/die - 18,5 w). 1 Pat. (21 m) zusätzlich Zentropil. Mittelwert dieser 4 Pat. (ca. 2 J. Primidon 0,75 g/die).
Leukozyten 5790, Lymphozyten 22 %.

3

3 Pat. (32 w, 36 w, 43 m) hatten Primidon (0,37 g/die - 32 w, 0,75 g/die - 43 m, 1g/die - 36 w) über 3 Jahre. 1 Pat. (32 w) zusätzlich Tegretal.

Mittelwert dieser 3 Pat. (über 3 Jahre Primidon 0,75 g/die).
Leukozyten 5510, Lymphozyten 25 %.

Ein Bezug zur Primidondosis wurde generell nicht aufgestellt. Von 13 Pat., die 0,75 g/die erhielten, waren 11 Pat., aus dem Patientenkollektiv, das auf Primidon eingestellt wurde, kürzer, bzw. 1 Jahr mit Primidon behandelt worden.

Der Mittelwert bei 0,75 g/die (13 Pat.) dürfte also dem Durchschnitt dieser 3 Gruppen entsprechen:

Leukozyten 6330, Lymphozyten 24 %.

Weniger als 0,75 g/die hatten 3 Pat. (32 w, 58 w, 24 m).

Mittelwert dieser 3 Pat. (weniger 0,75 g/die).

Leukozyten 5760, Lymphozyten 22 %.

1 g/die hatten 2 Pat. (18,5 w, 36 w). 1 Pat. (18,5 w) hatte die niedrigste Leukozytenzahl (4200), Lymphozyten 25%. 1 Pat. (36 w) hatte normale Leukozyten, Lymphozyten 32%.

Zusammenfassende Beurteilung.

Eine pathologische Beeinflussung des hämopoetischen Systems war bei den 18 Pat. nicht vorhanden.

Auch konnten hämatologische Veränderungen des weißen Blutbilds bei der betroffenen Unterteilung Therapiedauer - Dosis nicht gefunden werden.

Die Leukozyten waren bei den einzelnen Patientengruppen über 5500, die Lymphozyten über 20 %.

Bei Pat., die Primidon über einen kürzeren Zeitraum einnahmen, (Einstellung, kürzer als 1 Jahr, 1 Jahr) war die Leukozytenzahl über 6000, bei Pat., die Primidon mehrere Jahre einnahmen, ca. 5500. Die Lymphozyten (ca. 22 - 25 %) unterschieden sich nicht.

Das Differentialblutbild (Verhältnis Stab. zu Segment., Eosinophile, Basophile, Monozyten) war unauffällig.

Klinische Ergebnisse zur Schilddrüsendiagnostik.

Kein Pat. berichtete über frühere Erkrankungen der Schilddrüse.

Auch das klinische Bild ließ eine Häufung von Symptomen oder Befunden für eine Hypo- oder Hyperthyreose nicht zu.

Die Schilddrüse war bei 8 Pat. (5 Frauen, 3 Männer) normal groß (Schilddrüsengröße 0). Eine leicht vergrößerte, tastbare Struma (Schilddrüsengröße I) hatten 10 Pat. (7 Frauen, 3 Männer).

Ein Zusammenhang zwischen der Primidontherapie (Dosis - Zeit) bestand nicht. So hatten 4 Pat. schon vor der Primidoneinnahme eine Schilddrüsenvergrößerung (Schilddrüsengröße I).

Ein Teil der Pat. (62 w, 67 m - 1 J., 27 w, 21 m - 2 J., 36 w, 43 m - über 3 J.), deren Thyreoidea normal groß war (Schilddrüsengröße 0), war sehr lange mit Primidon behandelt worden.

Laborchemische Ergebnisse (PB¹²⁷J_T, sog. freies T₃¹²⁵J-Test, Serumcholesterinspiegel) zur Schilddrüsendiagnostik.

Im letzten halben Jahr wurde kein Pat. mit Medikamenten behandelt, die falsche PBI- oder T₃-Werte ergeben könnten.

Die folgende Tabelle enthält:

1. Alter und Geschlecht des Pat. Aus der Anfallsanamnese die Zeitdauer des Anfallsleidens.
2. Die antikonvulsive Vorbehandlung.
3. Primidontherapie (Dosis - Zeit)
4. PBI, T₃-Test, Cholesterinwert (vor und nach Therapie).
5. Schilddrüsengröße (0 - III)
6. Antiepileptische Zusatzmedikation und path. Laborwerte.

Alter Geschl. A. seit	Antiepilept.Th. vor P.Primidon Dosis/Zeit	vor u. nach Primidon-Th. PBI T3 Chol.	Sch. Größe	Zusatzmedikation path. Laborwerte
18 w A.seit 4 J.	Hyd. o,75g/d 3 J. Einstellung	vor Therapie 16T 5,2 39,8 188 nach 2 Monaten 4,9 40,2 185	I	-
18,5 w A.seit 11,5 J	Hyd. 1,0g/d-2J. 3 J.	vor Therapie - nach 2 Jahren 4,9 42,3 173	I	-
19 w A.seit 1 J.	- o,75g/d Einstellung	vor Therapie 10T 3,9 39,2 192 nach 2 Monaten 3,8 38,7 139	0	-
27 w A.seit 11J.	Hyd. o,75g/d-2J.	vor Therapie - nach 2 Jahren 4,8 35,7 212	0	-
31 w A.seit 6 J.	Hyd. o,75g/d-6M.	vor Therapie - nach 6 Monaten 3,6 36,0 193	I	Ovulationshemmer bis vor 1/2-Jahr
32 w A.seit 6 J.	Teg. o,37g/d-5J Dosiserhöh. o,75g/d-2M	vor Therapie - nach 5 Jahren 4,7 36,3 187 nach 2 Monaten 5,2 35,7 192	I	<u>Antiepilept.Zusatz medikation</u> Tegretal 3 x 1 seit 5 Jahren
36 w A.seit 32J	? 1g/d - 4J.	vor Therapie - nach 4 Jahren 4,0 37,5 208	0	BKS 13/20 U-Status: Leukos. Elpho: OB
40 w A.seit 20J	Hyd. o,75g/d-7M	vor Therapie - nach 7 Monaten 8,9 30,4 214	0	Vor einem Jahr Hepatitis. Elpho: Ges. EW. Alpha 1 u. 2, u. Beta normal Gamma: 20,5 % (16,4 1,95)

Alter Geschl. A.seit	Antiepilept.Th. vor P.Primidon Dosis/Zeit	vor u. nach Primidon-Th. PBI T3 Chol.	Sch. Größe	Zusatzmedikation path. Laborwerte
53 w 1.Anfall	- o,75g/d Einstellung	vor Therapie ¹⁵⁷ 5,5 33,3 244 nach 1,5 Monat. 5,9 35,2 234	I	Lanicor Valium BKS 20/35 U-Status:Leukos. Elpho. OB
58 w A.seit 7 M.	- o,5g/d-7 M.	vor Therapie - nach 7 Monaten 4,2 33,7 229	I	Lanicor Neurotrat Lasix, Kalinor.
62 w A.seit 2 J.	Teg. o,75g/d-1J	vor Therapie - nach 1 Jahr 5,6 39,7 253	O	<u>Antiepilept.Zusatz-</u> <u>medikation.</u> Tegretal 3 x 1 Lanicor, Enzynorm BKS 18/26 Elpho. oB
64 w A. seit 2J	- o,75g/d-2J	vor Therapie - nach 2 Jahren 5,1 34,8 264	I	Lanicor Haloperidol 3 x 5 BKS 25/38 U-Status: Leukos Elpho. oB

Alter Geschl. A. seit	Antiepilept.Th. vor P.Primidon Dosis/Zeit	vor u. nach Primidon-Th. PBI T3 Chol.	Sch. Zusatzmedikation Größe path. Laborwerte
19 m A. seit 5 J.	Hyd. o,75g/d 4 J. Einstellung	vor Therapie 4,8 34,7 212 nach 2,5 Mon. 5,2 35,3 220	I -
21 m A. seit 13J.	Hyd. o,75g/d-2J.	vor Therapie - nach 2 Jahren 3,2 39,2 181	0 <u>Antiepilept.Zusatz- medikation</u> Zentropil 3 x 1
24 m A. seit 17J.	Hyd. o,5g/d-1J.	vor Therapie - nach 1 Jahr 3,3 35,3 172	I <u>Antiepilept.Zusatz- medikation</u> Phenhydan 3 x 1
43 m A. seit 20J.	Hyd. o,75g/d-3J. Barb.	vor Therapie - nach 3 Jahren 4,0 39,1 238	0 SGOT u. GPT gering erhöht. BKS u. Elpho oB. <u>Alkoholismus</u>
54 m 1. Anfall	- o,75g/d- Einstellung	vor Therapie 4,4 37,9 270 nach 2 Mon. 3,8 36,2 253	I Lanicor, Effortil BKS 14/24, Elpho oB
57 m A. seit 1 J.	- o,75g/d-1J	vor Therapie - nach 1 Jahr 6,6 42,7 256	0 Digitalis, Neurotrat BKS 20/32, SGOT 14, SGPT 17, Bil.alk. Phosphatasen normal. Elpho oB

Abbildung:

Die Normbereiche des PBI-Tests (3,1 - 6,8 mg%) und T3-Tests (32 - 42%) sind schraffiert. Den PBI-Werten entsprechen Dreiecke, den T3-Werten Kreise (Schwarz: weiblich, offen: männlich). Bei bekannten Ausgangswerten vor der Primidontherapie sind diese mit den zweiten Werten verbunden. Die PBI-Werte mit unterbrochenen Linien, die T3-Werte mit durchgehenden. Das Alter der Pat. steht neben den Werten.

Ergebnisse:

Bei 5 Pat. (18 w, 19 w, 53 w, 19 m, 64 m) wurden die PBI- und T3-Tests vor der Primidontherapie durchgeführt. Keiner der Pat. hatte erhöhte oder erniedrigte Werte.

Vor Primidontherapie:

PBI: niedrigster Wert: 19 w - 3,9 mg%.

höchster Wert: 53 w - 5,5 mg%.

T3: niedrigster Wert: 53 w - 33,3 %

höchster Wert: 18 w - 39,8 %

PBI-Mittelwert für 5 Pat.: 4,07 mg%

T3-Mittelwert für 5 Pat.: 37,0 %

Nach Primidontherapie: (ca. 2 M. - Dosis 0,75 g/die)

PBI: niedrigster Wert: 19 w, 64 m - 3,8 mg%

höchster Wert: 53 w - 5,9 mg%

T3: niedrigster Wert: 53 w - 35,2 %

höchster Wert: 18 w - 40,2 %

PBI-Mittelwert für 5 Pat.: 4,07 mg%

T3-Mittelwert für 5 Pat.: 37,1 %

Einen geringen Anstieg des PBI-Wertes hatten 3 Pat. (19 w, 53 w, 19 m), wobei bei 2 Pat. (53 w, 19 m) auch der T3-Wert zunahm. Einen leichten Abfall des PBI-Wertes hatten 2 Pat. (18 w, 64 m), bei 1 Pat. (18 w) stieg der T3-Wert, bei 1 Pat. (64 m) fiel er.

3 Pat. (31 w, 40 w, 58 w) hatten Primidon (0,75 g/die - 2 Pat., 0,5 g/die - 58 w) ca. 6 M.

Bei 1 Pat. (40 w) lag der PBI-Wert (8,9 mg%) über der Normgrenze der T3-Wert (30,4 %) darunter.

PBI-Mittelwert der 3 Pat.: 5,5 mg%

T3-Mittelwert der 3 Pat.: 33,3 %

Für die 2 Pat. (31 w, 58 w) deren Werte innerhalb des Normbereiches standen,

PBI-Mittelwert der 2 Pat.: 3,5 mg%

T3-Mittelwert der 2 Pat.: 34,5 %

3 Pat. (62 w, 24 m, 67m) hatten Primidon (0,75 g/die - 2 Pat., 0,5 g/die - 24 m) ca. 1 Jahr. 2 Pat. zusätzlich (24 m - Zentropil 62 w - Tegretal) Antiepileptika.

PBI-Mittelwert der 3 Pat.: 5,2 mg%

T3-Mittelwert der 3 Pat.: 39,2 %

4 Pat. (18,5 w, 27 w, 64 w, 21 m) hatten Primidon (0,75 g/die - 3 Pat., 1 g/die - 18,5 w) ca. 2 Jahre. 1 Pat. (21 m) zusätzlich Zentropil.

PBI-Mittelwert der 4 Pat.: 4,5 mg%

T3-Mittelwert der 4 Pat.: 38,0 %

3 Pat. (32 w, 36 w, 43 m) hatten Primidon (0,37 g/die - 32 w, 0,75 g/die - 43 m, 1 g/die - 36 w) über 3 Jahre. 1 Pat. (32 w) zusätzlich Tegretal.

PBI-Mittelwert der 3 Pat.: 4,2 mg%

T3-Mittelwert der 3 Pat.: 34,2 %

Das Serumcholesterin (normal 180 - 250 mg%), ~~ist~~ nicht thyreogenen Schwankungen ausgesetzt. Bei Hypothyreosen liegen die Werte jedoch einigermaßen konstant über dem Maximum.

Bei unseren Pat. waren die Werte in den geforderten, altersentsprechenden Normbereichen.

4 Pat. (62 w, 64 w, 64 m, 67 m) hatten Werte, die um höchstens 10 % über der obersten Normgrenze standen.

Solche Abweichungen können jedoch als eine mögliche "tagesabhängige" Schwankung aufgefaßt werden.

Beurteilung und Diskussion der Schilddrüsendiagnostik der 18 Patienten.

Mittels des PB¹²⁷J- und des T₃-in vitro Tests und des Serumcholesterinspiegels wurde bei 18 Pat. eine fragliche Beeinflussung des Schilddrüsenstoffwechsels durch P r i m i d o n geprüft. Nach der klinischen Untersuchung mußten alle 18 Anfallspatienten, die im Münchner Einzugsgebiet wohnten, als schilddrüsengesund befundet werden. Auch bei denjenigen Pat., die P r i m i d o n über Jahre einnahmen, war dies der Fall.

Unterschiede in den Strumengrößen (Schilddrüsengröße 0: 8 Pat., Schilddrüsengröße I: 10 Pat.) zwischen Pat, mit P r i m i d o n d a u e r t h e r a p i e und Pat., die mit P r i m i d o n erst kurzfristig behandelt wurden, waren nicht feststellbar.

Störungen des PBI- und T₃-Tests durch Veränderungen der Serumelektrophorese oder durch Zusatzmedikamente lagen nicht vor. Die Möglichkeit einer Verfälschung der Testergebnisse war lediglich bei 2 Pat. gegeben, die zusätzlich Zentropil und Phenhydantoin einnahmen.

Die frühere Hydantoinbehandlung einiger Pat. dürfte nach längerer P r i m i d o n e i n n a h m e keine Auswirkung mehr auf die Tests haben.

Zur Schilddrüsendiagnostik haben sich der PBI- und T3-Test bewährt. Die Treffsicherheit beider Tests zusammen entspricht bei Hyperthyreosen ca. 90 %, bei Hypothyreosen haben etwa 50 % der Pat. ein erniedrigtes PBI und 75 % der Pat. ein erniedrigtes T3.

Nach unseren Testbefunden können wir bei unseren Pat. Euthyreosen annehmen.

Bei 5 Pat. waren die PBI- und T3-Werte vor einer Behandlung im Normbereich (PBI: 4,07 mg%, T3: 37,1 %) und änderten sich auch nach 2-monatiger Therapie nicht. (PBI: 4,07 mg%, T3: 37,0 %) Von 3 Pat., die ca. 6 Monate P r i m i d o n einnahmen, hatte 1 Pat. leicht path. Werte (PBI: 8,5 mg%, T3 30,4 %). Die beiden anderen hatten normale Befunde (PBI: 3,5 mg%, T3: 34,7 %). Die 1 Jahr (3 Pat.) und 2 Jahre (4 Pat.) behandelten Pat. hatten ebenfalls keine Abweichungen aus den Normgrenzen. Die Testergebnisse unterschieden sich nur unwesentlich (1 Jahr: PBI: 5,2 mg%, T3: 39,2 %; 2 Jahre: PBI: 4,2 mg%, T3: 38,0 %). Weder eine Abnahme noch eine Zunahme gegenüber den anderen Patientengruppen zeigten die Werte von 3 Pat., die P r i m i d o n länger als 3 Jahre erhielten. (PBI: 4,2 mg%, T3: 34,2 %).

P r i m i d o n , auch bei Langzeitbehandlung, hat an Hand der Testergebnisse der einzelnen Patientengruppen, die zwar Unterschiede aufweisen, keinen Einfluß auf den Schilddrüsenstoffwechsel.

Mit Sicherheit gehört es auch nicht zu den Medikamenten, die durch Verdrängung der Schilddrüsenhormone von den Serumproteinen zu falschen niedrigen PBI-Werten und zu falschen hohen T3-Werten führen.

Die Cholesterinspiegel fanden sich bei allen Pat. recht konstant in den Normbereichen. Ein Eingriff von P r i m i d o n in die Cholesteinsynthese oder den Abbau ist damit von der Hand zu weisen.

Abschließende Zusammenfassung.

Beschrieben wurde der Fall einer, bis heute noch nicht bekannten, allgemeinen Knochenmarksschädigung (normochrome Anämie, Leukopenie, Thrombopenie) nach 6-jähriger Primidondauertherapie. Nach Absetzen des Medikaments war diese voll rückgängig. Als therapeutische Maßnahme wurde kurzfristig Prednison, Folsäure, und Vit-B12 gegeben.

Zur gleichen Zeit bestand klinisch ein Myxödem, das radiologisch als primäres diagnostiziert wurde.

An die gerechtfertigte Möglichkeit einer gleichzeitigen Beeinflussung des Schilddrüsenstoffwechsels im Sinne einer Hypothyreose dachte man, als nach Absetzen von Primidon die myxödematösen Symptome schwanden. 2 Kontrollradiojodteste ergaben Euthyreosen.

Bogue und Carrington haben auf morphologische Veränderungen der Schilddrüse im Tierversuch hingewiesen.

28 Pat., die mit Primidon behandelt wurden, wurden daraufhin klinisch und labortechnisch auf Schilddrüsenstoffwechselstörungen untersucht.

Bei 10 Pat. stand als Untersuchungsmethode der Radiojodtest im Vordergrund.

Bei keinem Pat. lagen erniedrigte, oder hypothyreote Werte vor. Die Diagnosen entsprachen Normalpatienten eines Jodmangelgebiets, mit größtenteils erhöhten Speicherungskurven.

Eine Relation der radiologischen Befunde zur Primidontherapie (Dosis - Zeit) ließ sich nicht feststellen.

Path. Veränderungen des roten und weißen Blutbilds waren nicht vorhanden.

Die Cholesterinwerte waren altersentsprechend normal, sodaß ein Eingriff in den Cholesterinstoffwechsel durch Primidon nicht in Frage kam.

Bei 18 Pat. mit Primidontherapie, war der PBI- und T3-Test, die Methode der Wahl zur Schilddrüsendiagnostik.

Auch hier ergaben sich Normalwerte, die eine Auswirkung von Primidon (Dosis - Zeit) auf den Schilddrüsenstoffwechsel nicht bestätigen konnten.

Ebenso konnte Primidon auf Grund dieser Ergebnisse von den Medikamenten ausgeschlossen werden, die zu falschen PBI- bzw. T3-Werten führen.

Nach den vorliegenden Befunden konnte die "Hypothyreose" nach einer Primidondauertherapie nicht abgeklärt werden.

LITERATURVERZEICHNIS

a. ZU DEN EINZELNEN KAPITELN

b. ALPHABETISCH GEORDNET

LITERATUR ZUR EINLEITUNG: allgemeines über die Epilepsie.

"

- ÜBER PRIMIDON: 1. Entwicklung, Stoffwechsel
2. Wirkung auf das Anfallssyndrom
3. Nebenwirkungen
4. Überdosierungsfolgen

Allgemeines über Epilepsie

- Sellbach, H. Die cerebralen Anfallsleiden. Im Handbuch der inneren Medizin u. Neurologie, 4. Aufl. Bd. V/3, 1082 - 1227, Verlag Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg 1953
- Boser, F. Die moderne Behandlung der verschiedenen Formen epileptischer Anfälle und andere Symptome epileptischer Erkrankungen. Nervenarzt 37 25-32 (1966)
- Janz, D. Die Verlaufsgestalten idiopathischer Epilepsien. Nervenarzt 34, 333-338 (1963)
- Hess, R. Die medikamentöse Therapie der Epilepsie. Dtsch. med. Wschr. 91 126-129 (1966)

Allgemeines über Primidon

Bogue Jule J. and Carrington H.C: The evaluation of Mysoline -

A new anticonvulsent drug

Brit. J. Pharmacol. 8, 230 (1953)

Goodman L.S., Swingard, E.A. u. Mitarbeiter:

J. Pharmacol. 108. 428 (1953)

Stoffwechsel: (chem. Daten)

Swingard, E.A., Tedeschi, D.H. and Goodman L.S.:

J. Amer. Pharm. Ass. (Sci.Ed.) 43, 114 (1954)

Butler, T.G. and Waddell, W.J.: Proc. Soc. exp. .

Biol. Med. 93, 544 (1956)

Frey, H.H. and Hahn, J.: Arch. int. pharmacodyn

128, 281 (1960)

Frey, H.H. and Hahn, J.: Arch. exper. Path. Pharmacol.

240, 20 (1960)

Plaas G. L., Fujimoto J. M, Hine C. H.:

Intoxication from primidone due to its biotransformation
to phenobarbital.

J. Amer med. Ass. 168 1769 (1958)

Wirkung von Primidon auf das Anfallssyndrom

Dreyer, R. Die Behandlung der Epilepsien.
H.W. Gruhle, R. Jung, W. Mayer-Gross
u. M. Müller. Psychiatrie d. Gegenw. II
778-868, Verlag Springer, Berlin-Göttingen-
Heidelberg 1960

Dreyer, R. Therapie der Epilepsie.
Psychiat. Neurol. Neurochir. 66, 223-239
(1963)

Janz, D. Gezielte Therapie der Epilepsien.
Med. Welt 629-635 (1962)

Poeh, K. Die Therapie der Epilepsie.
Nervenarzt 32, 255-262 (1961)

Livingston S.
and Peterson D. Primidone (Mysoline) in the
treatment of epilepsy.
Results of treatment of 486
patients and review of literature.
New Engl. J. Med. 254, 327 (1956)

Albrecht K. Med. Wschr. 27/28 988 (1956)

Hess R.

Boser E.

Nebenwirkungen von Primidona) Psychische Situation und psychopathologische ReaktionBraun F. und Kayser: W. Schweiz. med. Wschr. 84, 466 (1954)Butter J. M.: Lancet 264, 1024 (1953)Dreyer R.: Dtsch. med. Wschr. 79, 1215 (1954);
81 1681 (1956) Nervenarzt 26, 225 (1955)Lyons J. B. und
Liversedge L.A.: Brit. Med. J. 2, 1, 625 (1954)Scirra D., Carter S. und Amer med. Ass. 154, 827 (1954)
Merritt H. J.:Sharpe D. S.: Brit. Med. J. 2, 1 (1954)Whitty C. W. M.: Brit. Med. J. 2, 1, 540 (1953)Briggs J. N. und
Emery J. D.: Lancet 256, 59 (1949)Briggs J. N. und
Tucker J.: Lancet 266, 19 (1954)Handley R. und
Stewart A.S.R.: Lancet 262, 742 (1952)b) Neurologische SymptomeNathan P. N.: Lancet 266, 21 (1954)Flum P. und Sparup K.: Acta Paediat 47, 260 (1958)Greenstein L. und
Sapirstein M. R.: Arch. Neurol. Psychiat.
70, 469 (1953)ButterDreyerScirraWhittySharpe

c) Beeinflussung anderer Organsysteme1. Magen - DarmHandleyLyonsScirraWhitty2. NiereSmith B. H. und Mc Naughton F. L.: Canad. Med. Ass. J.
68, 464 (1953)3. HautveränderungenBriggsLivingstonHandleyWhittyÜberdosierungsfolgenFriedel: Therapiewoche 5 129 - 130 (1967)Arnold O.H. undCeranke-Höfermayer S.:

Wien. med. Wschr. 103, 692 (1953)

Dotevall G. undHerner B.:

Brit. med. J. ii, 451 (1957)

LITERATUR ZU HÄMATOLOGISCHEN VERÄNDERUNGEN BEI ANTIKONVULSIVA

1. Anämie
2. Leukopenie und Agranulozytose
3. Thrombopenie
4. Panmyelopathie

LITERATUR ZU HÄMATOLOGISCHEN VERÄNDERUNGEN BEI PRIMIDON

1. Megaloblastenanämie
2. Leukopenie
3. Thrombopenie

Allergische Reaktionen

- Chalmers J. N. M. and
Boheimer K. Megaloblastic anaemia anticonvulsant
 therapy.
 Lancet, ii 920 (1954)
- Gydell K. Megaloblastic anemia in patients treated
 with diphenylhydantoin and primidone
 Acta Haemat. (Basel) 17, 1 (1957)
- Lindqvist T. Lupus erythematosus disseminatus after
 administration of mesantoin.
 Report of two cases,
 Acta med. scand., 158 131 (1957)

Anämie

- Druskin M. S.,
Wallen M. H. and
Bonagura L. Anticonvulsant-associated megaloblastic
 anaemia.
 New Engl. J. Med. 267 483 (1962)
- Fuld H. Megaloblastic anaemia following
 anticonvulsants.
 Brit. med. J., 1 1475 (1955)
- Gatenby P. B. B. Anticonvulsants as a factor in
 megaloblastic anemia in pregnancy
 Lancet, ii 1004 (1960)
- Hawkins C. F. and
Meynell M. J. Megaloblastic anaemia during anti-
 convulsant therapy
 Lancet, ii 846 (1957)
- Long M. T.,
Childress R. H. and
Bond W. H. Megaloblastic anemia associated with
 the use of anticonvulsant drugs,
 Neurology, 13 697 (1963)
- Lustberg A.,
Goldman D. and
Dreskin O. H. Megaloblastic anemia due to dilantin
 therapy
 Ann. intern. Med. 54 153 (1961)

Mannheimer R.,
Pakesch F., Reisner E.E.
and Vetter H.

Die hämatologischen Komplikationen
der Epilepsiebehandlung mit Hydantoin-
körpern.
Med. Klin. 47 1397 (1952)

Ungar B. and
Cowling D. C.

Megaloplastic anemia associated with
anticonvulsant drug therapy
Med. J. Australia, 2 461 (1960)

Chalmers and Gvdell

Klipstein F.A.:

Subnormal serum folate and macrocytosis
associated with antikonvulsant drug
therapy.
Blood 23, 68 (1964)

Malpas J. S.:

Serum folic acid and vit. B 12 levels
in anticonvulsant therapy.
Brit. med. J. 1, 955 (1966)

Reynolds E.H.,
Chanarin J.:

Anticonvulsant therapy, folic acid
and vit. B 12 metabolism and mental
symptoms epilepsy (AMST) 7, 291 (1966)

Leukopenie und Agranulozytose

- Abbott J. A. and
Schwab R. S. Serious side-effects of newer anti-epileptic drugs. Their control and prevention,
New Engl. J. Med. 242 943 (1950)
- Abbott J. A. and
Schwab R. S. Mesantoin in treatment of epilepsy. Study of its effect on leucocyte count in 79 cases,
New Engl. J. Med. 250 197 (1954)
- Briggs J. N. and
Emery J. L. Toxic effects of tridione
Lancet, i. 59 (1949)
- Loscalzo A. E. Mesantoin in control of epilepsy,
Neurology, 2 403 (1952)
- Mc Arthur P. Serious idiosyncrasy to methoin,
Lancet, i 592 (1952)
- Mustard H. S. and
Livingston S. Tridione therapy in epilepsy: Review of results in 156 patients with petit mal epilepsy special reference to side reactions,
J. Pediat., 35 540 (1949)
- Plum P. Clinical and Experimental Investigation in Agranulocytosis,
H. K. Lewis Co., London 1937
- Slavin R. G. and
Broun G. O. Agranulocytosis after diphenylhydantoin and chlorothiazide therapy,
Arch. intern. Med. 108 940 (1961)
- Tyler M. W. Phenacemide in treatment of epilepsy,
J. Amer med. Ass., 147 17 (1951)
- Van Wezel N. Purpura and neutropenia in trimethadione therapy,
J. Amer med. Ass., 141 (1949)

Panmyelopathie

- Munn L. B. and Habenicht H. A. Fatal bone marrow aplasia associated with administration of ethosuximide (Zarontin) for petit mal epilepsv. Bull Los Angeles Neurol. Soc. 27 (1962) 173.
- Robins M.M. Aplastic anemia secondary to anticonvulsants. Amer J. Dis. Child., 104 (1962) 614.
- Underwood L. C. Fatal bone marrow depression after treatment with acetazolamide (Diamox), J. Amer, med. Ass. 161 (1956) 1477.
- Rohrbach P. Schweiz. med. Wschr. 87. 1555 (1957)

Megaloblastenanämie

Christenson W.,
Ultmann J. E. and
Rosemann D. M.

Megaloblastic anemia during
primidone (mysoline) therapy.
J. Amer. med. Ass. 163 (1957) 940.

Fuld H.

Megaloblastic anaemia following
anticonvulsants.
Brit. med. J. i. (1955) 1475.

Gordin R.

Megaloblastic anaemia during anti-
convulsant therapy.
Acta med. scand. 162 (1958) 401.

Newman M. J. D. and
Summer D. W.

Megaloblastic anemia following the
use of primidone.
Blood 12 (1957) 183.

Girdwood R. H. and
Lenman J. A. R.

Megaloblastic anemia occurring during
primidone therapy.
Brit. med. J., i (1956) 146.

Hawkins C. F. and
Weynell M. J.

Megaloblastic anaemia during anti-
convulsant therapy.
Lancet, ii (1957) 846.

Berlyne N., Leven M. and
Mc Gregor J.

Br. med. J. 1, 2, 1257 (1955)

Fuld H. and
Moorhouse E. H.

Br. med. J. 1, 2, 1021 (1956)

Girdwood R. H. and
Lenman J. A.

Br. med. J. 1, 1, 146 (1956)

Newmann M. J. D. and
Sumner D. W.

Blood 12, 183 (1957)

Volterra M. and
Romualdi G.

Brt. med. J. II 412 (1957)

Zbinden J.

Schweiz. med. Wschr. 89, 1072 (1959)

Leukozytopenie

Briggs

Bucher

Trombozytopenie

Rozbickatt

LITERATUR ZUR BESCHREIBUNG EINER KNOCHENMARKSSCHÄDIGUNG
NACH PRIMIDONTHERAPIE!

1. Siehe hämatologische Veränderungen bei Primidon
2. Blutbildveränderungen bei Hypothyreosen

LiteraturBlutbildveränderungen bei der Hypothyreose

- Schindler H., A. Korn: Med. Klinik 57 (1962) 1419
- Bansi H. W.: Krankheiten der Schilddrüse.
In: Handbuch der Inn. Med. 4. Aufl.
Bd. VII/1, Springer, Berlin-
Göttingen-Heidelberg,
S. 455 (1955)
- Bucher U. und M.P.König: Hormonale Einflüsse auf das Blutbild.
Schweiz. med. Wschr. 99, 748 (1969)
- Oberdisse:

LITERATUR ZUR BESCHREIBUNG EINER HYPOTHYREOSE ALS MÖG-
LICHE FOLGE EINER PRIMIDONDAUERThERAPIE.

1. Diskussion der psychiatrischen Situation
 - a) Hypothyreose
 - b) Epilepsie und organisches Psychosyndrom
 - c) Antikonvulsive Therapie und Kumulation
2. Diskussion der organischen Situation
 - a) Iatrogene Hypothyreosen (Radiojodbe-
handlung, antithyreoidale Substanzen,
Medikamente)
 - b) Diphenylhydantoin
 - c) Jodmangel

Diskussion der psychiatrischen SituationHypothyreose

- Bleuler A. Endokrinologische Psychiatrie
G. Thieme-Verlag, Stuttgart (1954)
- Bleuler W., Bühler R. Akute psychische Begleiterscheinungen
bei körperlicher Erkrankungen
G. Thieme-Verlag, Stuttgart (1966)
- Bonhöffer K. Die symptomatischen Psychosen
Leipzig-Wien (1910)
- Conrad K. Die symptomatischen Psychosen.
Psychiatrie der Gegenwart Bd. II.
Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer
(1960)
- Bansi H. W. Internist 1 397 (1960)
- Freyschmidt P. Hippokrates 37, 133 (1966)
- Schindler H. Wien Z. inn. Med. 43, 404 (1962)

Epilepsie und organisches Psychosyndrom

- Weitbrecht H. J. Psychiatrie im Grundriß
Springer-Verlag Berlin (1968)
- Janz D. Die Epilepsie
Stuttgart, Thieme (1969)
- Schorsch G. Epilepsie. Klinik und Forschung.
Psychiatrie der Gegenwart.
Bd. II. Berlin-Göttingen. Springer (1960)
- Schulte W. Epilepsie und ihre Randgebiete in Klinik
und Praxis. München, Lehmann (1964)

Antikonvulsive Therapie (Primidon)

Braun F.

Butter

Dreyer

Lyons

Scirra

Sharpe

Whitty

Handley

Überdosierung und Kumulation

Friedel

Arnold

Dotevall

Iatrogene Hypothyreosen

Radiojodbehandlung

Dunn J. T. and
Chapmann E. M.

Rising incidence of hypothyroidism
after radioactive-iodine therapy
in thyrotoxicosis. New Engl. J. Med.
271, 1037 (1964)

Schwarz K. und
Scriba P. C.

Diagnostik und Therapie der Schild-
drüsenüberfunktion.
Med. Klin. 64, 469 (1969)

Antithyreoidale Substanzen

McG. Harden,
R. D.A. Koutras and
E. Wayne

Influence of iodine intake after
treatment with antithyroid drugs.
Lancet II, 866 (1965)

Medikamente

Burke G., G. E. Silverstein
and A. I. Sorkin

Effect of long-term sulfo-
nylurea therapy on thyroid-
function in man.
Metabolism 16, 631 (1967)

Clark F. and
K. R. Crispell

Influence of heparin upon the resin
uptake of ^{131}I -L-thyroxine from serum.
J. clin. Endocr. 27, 153 (1967)

Hunton R. B.,
M. V. Wells and
E. W. Skipper

Hypothyroidism in diabetics treated
with sulfonylurea.
Lancet II, 449 (1965)

Davis P. J.

Hershman J. M.

Corticosteroide

Blomstedt B. and
J. Einhorn

Effect of cortisone on the peripheral
degradation of ^{131}I -thyroxine.
J. clin. Endocr. 25, 181 (1965)

Oppenheimer

Diphenylhydantion

Chin W.

Mendoza

Jodmangel

Heinze H. G.,
J. Beckebans,
K. W. Frey, H. W. Pabst,
J. Richter, K. Schwarz
und P. C. Scriba

Über die Schilddrüsenfunktion der
endemischen Struma.
Fortschr. Röntgenstr. 110, 717 (1966)

Richter J., J. Beckebans,
K. W. Frey, K. Schwarz
und P. C. Scriba

Schilddrüsenunterfunktion bei so-
 genannter euthyreoter Struma.
Radiojodspeicherungstest - proteing-
 bundenes 127-Jod im Serum - Serum-
 proteinbindung von Trijodthyronin
125-Jod - Schilddrüsenautoanti-
 körper.
Münch. med. Wschr. 109, 2626 (1967)

Jodhaltige Medikamente

Begg T. B. and R. Hall

Iodide goitre and hypothyroidism.
Quart. J. Med. 32, 351 (1963)

Überdisse

Bogue and Carrington

Klein E.

Iatrogene Strumen.
9. Sympos. Dt. Ges. Endokrinol.
Springer, Berlin, (1963)

LITERATUR ZUR KLINISCHEN UNTERSUCHUNG UND ZUR LABORCHEM!.

SCHILDDRÜSENDIAGNOSTIK.

1. Schilddrüsenpalpation
2. Radiojodtest
3. PBI-Test
4. T₃-Test
5. Serumcholesterin
6. Medikamente die den PBI-Test und T₃-Test beeinflussen.

Lit. zur Schilddrüsenpalpation

- Bansi H. W. Krankheiten der Schilddrüse.
Hdbch. Inn. Med. VII/1, Springer Berlin-
Göttingen(1964)
- Wespi H. J. Entstehung und Verhütung des endemischen
Kropfes.
Münch. med. Wschr. 98, 1150 (1956)
- Studer H. und Schilddrüsenfunktionsprüfungen, dia-
Huber H. gnostische Ausbeute und Fehlerquellen
Schweiz. Med. Wschr. 97, 41 (1967)

Literaturangaben zur Schilddrüsen-DiagnostikRadiojodtest

- Oberdisse K. und E. Klein: Die Krankheiten der Schilddrüse.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1967)
- Heinze H. G., K. W. Frey
und P. C. Scriba: Methoden und Ergebnisse der
Schilddrüsendiagnostik im Bayer.
Jodmangelgebiet. Fortschr. Röntg.
Nukl. Med. 106, 569 (1968)
- Horst W., I. Petersen,
K. J. Thiemann und
L. Zukschwerdt: Methoden und Ergebnisse der
Differentialdiagnostik von Schild-
drüsenerkrankungen durch die
Szintigraphie und das Radiojod-
Lebensphasenstudium. Dtsch. med.
Wochr. 85, 711 (1960)
- Richter J., J. Beckebans,
K. W. Frey, K. Schwarz
und P. C. Scriba: Schilddrüsenfunktion bei sogenannter
euthyreoter Struma. Radiojod-
speicherungstest - proteingebundenes
127-Jod Serum - Serumprotein-
bindung von Trijodthyronin 125-Jod -
Schilddrüsenautoantikörper,
Münch. med. Wochr. 109, 2625 (1967)
- Schwiek H. und F. Turba: Künstliche und radioaktive Isotopen
in Physiologie, Diagnostik und
Therapie. Springer Verlag Berlin-
Göttingen (1961)

Proteingebundenes 127-Jod im Serum

- Barker S. B., M. J. Humphrey
and M. H. Soley: The clinical determination of
protein bound iodine. J. clin.
Invest. 30, 55 (1951)
- Scriba P. C., R. Landgraf,
H. G. Heinze und K. Schwarz: Bestimmung der Bindung von Tri-
jodthyronin an Serumprotein mittels
Dextran-Gel-Filtration. Klin.
Wochr. 44, 69 (1966)
- Heinze H. G., K. W. Frey
und P. C. Scriba: Methoden und Ergebnisse der Schild-
drüsendiagnostik im Bayer. Jodmangel-
gebiet. Fortschr. Röntg. Nukl. Med.
106, 569 (1968)
- Scriba P.C., H.G. Heinze,
R. Landgraf, K. W. Frey und
K. Schwarz: Klinische Bedeutung der Bestimmung
der Bindung von Trijodthyronin an
Serumproteine mittels Dextran- Gel-
Filtration. Klin. Wochr. 44, 131
(1966)

T₃ in Vitrotest (sogenanntes freies T₃)

Richter J., J. Beckebans,
K. W. Frey, K. Schwarz
und P. C. Scriba:

Schilddrüsenfunktion bei sogenannter euthyreoter Struma. Radiojodspeicherungstest - proteingebundenes 127-Jod im Serum - Serumproteinbindung von Trijodthyronin 125-Jod - Schilddrüsenautoantikörper. Münch. med. Wschr. 109, 2625 (1967)

Scriba P. C., R. Landgraf,
H. G. Heinze und K. Schwarz:

Bestimmung der Bindung von Trijodthyronin an Serumproteine mittels Dextran-Gel-Filtration. Klin. Wschr. 44, 69 (1966)

Serumcholesterin

Klein E.:

Der endogene Jodhaushalt des Menschen und seine Störungen. Thieme, Stuttgart (1960)

Zöllner W. und
D. Eberhagen:

Untersuchung und Bestimmung der Lipide im Blut. Springer Verlag (1965)

Pezold F.A.:

Lipide und Lipoproteide im Blutplasma. Springer Verlag (1961)

Guder W.:

Zur Regulation der Cholesterinsynthese: Schilddrüsenfunktion und HMG-CoA-Reduktase der Rattenleber. Dissertation, Universität München (1967)

Sandhofer F., S. Sailer
und H. Braunsteiner:

Fettsäure- und Triglyceridumsatz bei Schilddrüsenüberfunktion. Klin. Wschr. 44, 1389 (1966)

Literatur zu Medikamenten, die den PBI- und T₃-Test beeinflussen

- Blomstedt B. and J. Einhorn: Effect of cortisone on the peripheral degradation of ¹³¹I-thyroxine. J. clin. Endocr. 25, 181 (1965)
- Chin W. and G.C.Schussler: Decreased serum free thyroxine concentration in patients treated with diphenylhydantoin. J. clin. Endocr. 28, 181 (1968)
- Davis P. J.: Factors affecting the determination of the serum protein-bound iodine. Amer J. Med. 40, 918 (1966)
- Debiasi S., S.Marinis und E. Kallee: Verdrängung von ¹³¹I-Trijodthyronin durch anionische Medikamente im Trijodthyronintest. Acta Isotopica 3, 41 und 269 (1963)
- Hershman J. M. and K. Kronenberg: Effects of sulfonylurea drugs on the thyroid and serum protein binding of thyroxine in the rat. Endocrinology, 83, 74 (1968)
- Mendoza D.M., F.V.Flock, C.A. Owen and J. Paris: Effect of 5,5-Diphenylhydantoin on the metabolism of L-Thyroxin-¹³¹I in the rat. Endocrinology 79, 106 (1966)
- Musa B.U., R.S.Kumar and J.T.Dowling: Effects of salicylates on the distribution and early plasma disappearance of thyroxine in man. J. clin. Endocr. 28, 1461 (1968)
- Oppenheimer J.H. and S. C. werner: Effect of prednisone on thyroxine-binding proteins. J.clin. Endocr. 26, 715 (1966)

LITERATUR ZUR UNTERSUCHUNG DER 10 PAT. MITTELS DES RADIO-
JODTESTS.

1. Veränderungen des weißen Blutbilds
2. Nebenwirkungen von Primidon
3. Diskussion der Schilddrüsendiagnostik

LITERATUR ZUR UNTERSUCHUNG DER 18 PAT. MITTELS DES PBI- UND
T₃-TESTS

1. Diskussion der Schilddrüsendiagnostik

Lit.: Veränderungen des weissen Blutbilds nach Primidon

Abbot
 Briggs
 Bucher
 Dreyer

Lit.: Nebenwirkungen von Primidon

Braun
 Butter
 Briggs
 Dreyer
 Whitty

Smith

Lit.: zur Diskussion der Schilddrüsendiagnostik

Heinze, H. G.,

K. W. Frey, P. C. Scriba

Methoden und Ergebnisse der Schilddrüsendiagnostik im bayrischen Jodmangelgebiet.

Fortschr. Röntg. Nukl. Med. 106, 569 (1968)

Heinze, H. G.,

J. Beckebanz, K. W. Frey,

K. Schwarz, P. C. Scriba

Über die Schilddrüsenfunktion der endemischen Stuma.

Fortschr. Röntgenstr. 110, 717, (1969)

Studer, H.

Pathophysiologie und Klinik der Struma.

Klin. Wschr. 46, 846 (1968)

Mertz, D. P.

B. Meigen

Der diagnostische Wert des Zweiphasen-Radiojodtestes in endemischen Kropfgebieten.

Med. Klin. 61, 411, (1966)

Lit.: zur Diskussion der Schilddrüsendiagnostik

Blomstedt

Hershman

Oppenheimer

Hydantoine.

Chin W.

Mendoza

Schilddrüse.

Heinze, H. G.

K. W. Frey

Oberdisse

Scriba P. C.

R. Landgraf

H. G. Heinze

Klin. Bedeutung der Bestimmung der
Bindung von Trijodthyronin an Serum-
proteine mittels Dextrangelfiltration
Klin. Wschr. 44, 131, (1966)

Schwarz K., P. C. Scriba

Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenüberfunktion.
Med. Klin. 64, 469 (1969)

Scriba, P. C.

Zur klin. Schilddrüsenfunktionsdiagnostik. Vergleich von Radiojodspaltungstest, Bestimmung des protein-
teingebundenen Jods und Bindung von
Trijodthyronin an Serumproteine.
München Med. Wschr. 108, 1609 (1966)

- 1 Abbott, J.A., and Schwab, R.S.: Mesantoin in treatment of epilepsy. Study of its effect on leucocyte count in 79 cases, New Engl. J. Med. 250 197 (1954)
- 2 Abbott, J.A., and Schwab, R.S.: Serious side-effects of newer antiepileptic drugs. Their control and prevention, New Engl. J. Med. 242 943 (1950)
- 3 Aird, R.B.: Treatment of epilepsy with mesantoin, Calif. Med. 250 197 (1948)
- 4 Albrecht, K.: Med. Wschr. 27/28 988 (1956)
- 5 Arnold, O.H., und Ceranke-Höfermayer, S.: Wien med. Wschr. 103, 692 (1953)
- 6 Bansi, H.W.: Krankheiten der Schilddrüse. In: Handbuch der Inn. Med. 4. Aufl. Bd. VII/1, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, S. 455 (1955)
- 7 Bansi, H.W.: Internist 1 97 (1960)
- 8 Bansi, H.W.: Krankheiten der Schilddrüse. Hdbch. Inn. Med. VII/1, Springer Berlin - Göttingen (1964)
- 9 Barker, S.B., Humphrey, M.J., and Soley, M.H.: The clinical determination of protein bound iodine. J. clin. Invest. 30, 55 (1951)
- 10 Begg, T.B., and Hall, R.: Iodide goitre and hypothyroidism. Quart. J. Med. 32, 351 (1963)
- 11 Berlyne, N., Leven, M., and Mc Gregor, J.: Brt. med. J. 1, 2, 1257 (1955)
- 12 Bleuler, A.: Endokrinologische Psychiatrie G. Thieme-Verlag, Stuttgart (1954)
- 13 Bleuler, W., Bühler, R.: Akute psychische Begleiterscheinungen bei körperlichen Erkrankungen G. Thieme-Verlag, Stuttgart (1966)
- 14 Blomstedt, B., and Einhorn, J.: Effect of cortisone on the periperal degradation of ¹³¹I-thyroxine. J. clin. Endocr. 25, 181 (1965)

- 15 Blomstedt, B., and Einhorn, J.:
Effect of cortisone on the peripheral degradation of ^{131}I -thyroxine.
J. clin. Endocr. 25, 181 (1965)
- 16 Bogue, Jule, J., and Carrington, H.C.:
The evaluation of Mysdine - A new anti-convulsent drug
Brit. J. Pharmacol. 8, 230 (1953)
- 17 Bonhöffer, K.:
Die symptomatischen Psychosen
Leipzig - Wien (1910)
- 18 Boser, F.:
Die moderne Behandlung der verschiedenen Formen epileptischer Anfälle und andere Symptome epileptischer Erkrankungen.
Nervenarzt 37 25 - 32 (1966)
- 19 Braun, F., und Kayser:
W. Schweiz. med. Wschr. 84, 466 (1954)
- 20 Briggs, J.N., und Tucker, J.:
Lancet 266, 19 (1954)
- 21 Briggs, J.N., and Emery, J.L.:
Toxic effects of tridione.*Lancet*, i. 59 (1949)
- 22 Briggs, J.N., und Emery, J.D.:
Lancet 256, 59 (1949)
- 23 Bucher, U., und König, M.P.:
Hormonale Einflüsse auf das Blutbild.
Schweiz. med. Wschr. 99, 748 (1969)
- 24 Butler, T.G., and Waddell, W.J.:
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 93, 544 (1956)
- 25 Burke, G., Silverstein, E., and Sorkin, A.I.:
Effect of long-term sulfonylurea therapy on thyroid-function in man.
Metabolism 16, 631 (1967)
- 26 Butter, J.M.:
Lancet 264, 1024 (1953)
- 27 Chalmers, J.N.M., and Boheimer, K.:
Megaloblastic anaemia anticonvulsant therapy.
Lancet. ii 920 (1954)
- 28 Chin, W., and Schussler, G.C.:
Decreased serum free thyroxine concentration in patients treated with diphenylhydantoin.
J. clin. Endocr. 28, 181 (1968)

- 29 Christenson, W.,
Ultmann, J.E., and
Rosemann, D.M.:
Megaloblastic anemia during primidone
(mysoline) therapy.
J. Amer. med. Ass. 163 (1957) 940.
- 30 Clark, F., and
Crispell, K.R.:
Influence of heparin upon the resin uptake
of ^{131}I -L-thyroxine from serum.
J. clin. Endocr. 27, 153 (1967)
- 31 Conrad, K.:
Die symptomatischen Psychosen.
Psychiatrie der Gegenwart Bd. II.
Berlin - Göttingen - Heidelberg, Sprin-
ger (1960)
- 32 Davis, P.J.:
Factors affecting the determination of
the serum protein-bound iodine.
Amer. J. Med. 40, 918 (1966)
- 33 Debiasi, S.,
Marinis, S., und
Kallee, E.:
Verdrängung von ^{131}I -Trijodthyronin
durch anionische Medikamente im Trijod-
thyronintest.
Acta Isotopica 3, 41 und 269 (1963)
- 34 Dotevall, G., und
Herner, B.:
Brit. med. J. ii, 451 (1957)
- 35 Dreyer, R.:
Die Behandlung der Epilepsien.
H.W. Gruhle, R. Jung, W. Mayer-Gross
u. M. Müller. Psychiatrie d. Gegenw. II
778 - 868 , Verlag Springer, Berlin -
Göttingen - Heidelberg(1960)
- 36 Dreyer, R.:
Therapie der Epilepsie.
Psychiat. Neurol. Neurochir. 66, 223 -
239 (1963)
- 37 Dreyer, R.:
Dtsch. med. Wschr. 79, 1215 (1954);
81 1681 (1956) Nervenarzt 26, 225 (1955)
- 38 Druskin, M.S.,
Wallen, M.H., and
Bonagura, L.:
Anticonvulsant-associated megaloblastic
anaemia.
New Engl. J. Med. 267 483 (1962)
- 39 Dunn, J.T., and
Chapmann, E.M.:
Rising incidence of hypothyroidism after
radioactive-iodine therapy in thyrotoxi-
cosis. New Engl. J. Med. 271, 1037
(1964)
- 40 Friedel:
Therapiewoche 5 129 - 130 (1967)

- 41 Frey, H.H., and Hahn, J.: Arch. exper. Path. Pharmacol. 240, 20 (1960)
- 42 Frey, H.H., and Hahn, J.: Arch. int. pharmacodyn 128, 281 (1960)
- 43 Freischmidt, P.: Hippokrates 37, 133 (1966)
- 44 Fuld, H.: Megaloblastic anaemia following anticonvulsants.
Brit. med. J. i. (1955) 1475.
- 45 Fuld, H., and Moorhouse, E.H.: Brt. med. J. 1, 2, 1021 (1956)
- 46 Fuld, H.: Megaloblastic anaemia following anticonvulsants.
Brit. med. J., 1 1475 (1955)
- 47 Gatenby, P.B.B.: Anticonvulsants as a factor in megaloblastic anemia in pregnancy
Lancet, ii 1004 (1960)
- 48 Girdwood, R.H., and Girdwood, R.H.: Megaloblastic anemia occurring during primidone therapy.
Brit. med. J., i (1956) 146.
- 49 Girdwood, R.H., and Lenman, J.A.: Brt. med. J. 1, 1, 146 (1956)
- 50 Goodman, L.S., Swingard, E.A., und Mitarbeiter: J. Pharmacol. 108. 428 (1953)
- 51 Gordin, R.: Megaloblastic anaemia during anticonvulsant therapy.
Acta med. scand. 162 (1958) 401
- 52 Greenstein, L., und Sapirstein, M.R.: Arch. Neurol. Psychiat. 79, 469 (1953)
- 53 Guder, W.: Zur Regulation der Cholesterinsynthese: Schilddrüsenfunktion und HMG-CoA-Reduktase der Rattenleber. Dissertation, Universität München (1967)
- 54 Gydell, K.: Megaloblastic anemia in patients treated with diphenylhydantoin and primidone
Acta Haemat. (Basel) 17, 1 (1957)

- 55 Handley, R., und
Stewart, A.S.R.:
Lancet 262, 742 (1952)
- 56 Hawkins, C.F., and
Meynell, M.J.:
Megaloblastic anaemia during anticon-
vulsant therapy.
Lancet, ii (1957) 846
- 57 Hawkins, C.F., and
Meynell, M.J.:
Megaloblastic anaemia during anticon-
vulsant therapy
Lancet, ii 846 (1957)
- 58 Heinze, H.G.,
Beckebanz, J.,
Frey, K.W.,
Pabst, H.W.,
Richter, J.,
Schwarz, K., und
Scriba, P.C.:
Über die Schilddrüsenfunktion der ende-
mischen Struma.
Fortschr. Röntgenstr. 110, 717 (1969)
- 59 Heinze, H.G.,
Frey, K.W., und
Scriba, P.C.:
Methoden und Ergebnisse der Schilddrü-
sendiagnostik im Bayer. Jodmangelge-
biet. Fortschr. Röntg. Nukl. Med. 106,
569 (1968)
- 60 Heinz, H.G.,
Frey, K.W., und
Scriba, P.C.:
Methoden und Ergebnisse der Schilddrü-
sendiagnostik im bayrischen Jodmangel-
gebiet.
Fortschr. Röntg. Nukl. Med. 106, 569
(1968)
- 61 Heinze, H.G.,
Beckebanz, J.,
Frey, K.W.,
Schwarz, K., und
Scriba, P.C.:
Über die Schilddrüsenfunktion der ende-
mischen Struma.
Fortschr. Röntgenstr. 110, 717 (1969)
- 62 Heinze, H.G.,
Frey, K.W., und
Scriba, P.C.:
Methoden und Ergebnisse der Schilddrü-
sendiagnostik im Bayer. Jodmangelgebiet.
Fortschr. Röntg. Nukl. Med. 106, 569
(1968)
- 63 Hershman, J.M., and
Kronenberg, K.:
Effects of sulfonylurea drugs on the
thyroid and serum protein binding of
thyroxine in the rat.
Endocrinology, 83, 74 (1968)
- 64 Hess, R.:
Die medikamentöse Therapie der Epilep-
sie. Dtsch. med. Wschr. 91 126 - 129
(1966)

- 65 Horst, W.,
Petersen, I.,
Thiemann, K.J., und
Zukschwerdt, L.:
Methoden und Ergebnisse der Differential-
diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen
durch die Szintigraphie und das Radiojod-
Dreiphasenstudium. Dtsch. med. Wschr.
85, 711 (1960)
- 66 Hunton, R.B.,
Wells, M.V., and
Skipper, E.W.:
Hypothyroidism in diabetics treated with
sulfonylurea.
Lancet II, 449 (1965)
- 67 Janz, D.:
Gezielte Therapie der Epilepsien.
Med. Welt 629 - 635 (1962)
- 68 Janz, D.:
Die Verlaufsgestalten idiopathischer Epi-
lepsien. Nervenarzt 34, 333 - 338 (1963)
- 69 Janz, D.:
Die Epilepsie.
Stuttgart, Thieme (1969)
- 70 Klein, E.:
Der endogene Jodhaushalt des Menschen
und seine Störungen. Thieme, Stuttgart
(1960)
- 71 Klipstein, F.A.:
Subnormal serum folate and macrocyto-
sis associated with antikonvulsant drug
therapy.
Blood 23, 68 (1964)
- 72 Klein, E.:
Patogene Strumen.
9. Sympos. Dt. Ges. Endokrinol.
Springer, Berlin (1963)
- 73 Lindquist, T.:
Lupus erythematosus disseminatus after
administration of mesantoin.
Report of two cases,
Acta med. scand., 158 131 (1957)
- 74 Livingston, S., and
Peterson, D.:
Primidone (Mysoline) in the treatment of
epilepsy.
Results of treatment of 486 patients and
review of literature.
New Engl. J. Med. 254, 327 (1956)
- 75 Long, M.T.,
Childress, R.H., and
Bond, W.H.:
Megaloblastic anemia associated with the
use of anticonvulsant drugs.
Neurology, 13 697 (1963)
- 76 Loscalzo, A.E.:
Mesantoin in control of epilepsy,
Neurology, 2 403 (1952)

- 77 Lustberg, A.,
Goldman, D., and
Dreskin, O.H.:
Megaloblastic anemia due to dilantin
therapy.
Ann. intern. Med. 54 153 (1961)
- 78 Lyons, J.B., und
Liversedge, L.A.:
Brit. Med. J. 2, 1, 625 (1954)
- 79 Malpas, J.S.:
Serum folic acid and vit. B 12 levels in
anticonvulsant therapie.
Brit. med. J. 1, 955 (1966)
- 80 Mann, L.B., and
Habenicht, H.A.:
Fatal bone marrow aplasia associated
with administration of ethosuximide
(Zarontin) for petit mal epilepsy.
Bull.Los Angeles Neurol. Soc. 27 (1962)
173
- 81 Mannheimer, R.,
Pakesch, F.,
Reisner, E.E., and
Vetter, H.:
Die hämatologischen Komplikationen der
Epilepsiebehandlung mit Hydantoinkör-
pern.
Med. Klin. 47 1397 (1952)
- 82 Mc Arthur, P.:
Serious idiosyncrasy to methoin,
Lancet, i 592 (1952)
- 83 Mc Harden, G.,
Koutras, R.D.A., and
Wayne, E.:
Influence of iodine intake after treatment
with antithyroid drugs.
Lancet II, 866 (1965)
- 84 Mendoza, D.M.,
Flock, F.V.,
Owen, C.A., and
Paris, J.:
Effect of 5,5-Diphenylhydantoin on the
metabolism of L-Thyroxin-131 I in the
rat. Endocrinology 79, 106 (1966)
- 85 Mertz, D.P.,
Meigen, B.:
Der diagnostische Wert des Zweiphasen-
Radiojodtestes in endemischen Kropfge-
bieten.
Med. Klin. 61, 411 (1966)
- 86 Musa, B.U.,
Kumar, R.S., and
Dowling, J.T.:
Effects of salicylates on the distribution
and early plasma disappearance of thyro-
xine in man. J. clin. Endocr. 28, 1461
(1968)
- 87 Mustard, H.S., and
Livingston, S.:
Tridione therapy in epilepsy:
Rview of results in 156 patients with petit
mal epilepsy special reference to side
reactions.
J. Pediat., 35 540 (1949)

- 88 Nathan, P.W.: Lancet 266, 21 (1954)
- 89 Newmann, M.J.D., and Summer, D.W.: Blood 12, 183 (1957)
- 90 Newman, M.J.D., and Summer, D.W.: Megaloblastic anemia following the use of primidone. Blood 12 (1957) 183
- 91 Oberdisse, K., und Klein, E.: Die Krankheiten der Schilddrüse. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1967)
- 92 Oppenheimer, J.H., and Werner, S.C.: Effect of prednisone on thyroxine-binding proteins. J. clin. Endocr. 26, 715 (1966)
- 93 Pezold, F.A.: Lipide und Lipoproteide im Blutplasma. Springer Verlag (1961)
- 94 Plaa, G.L., Fujimoto, J.M., Hine, C.H.: Intoxication from primidone due to its biotransformation to phenobarbital. J. Amer. med. Ass. 168 1769 (1958)
- 95 Plum, P., und Sparup, K.: Acta Paediat 47, 260 (1958)
- 96 Plum, P.: Clinical and Experimental Investigation in Agranulocytosis, H.K. Lewis Ca., London 1937
- 97 Poeh, K.: Die Therapie der Epilepsie. Nervenarzt 32, 255 - 262 (1961)
- 98 Reisner, E.H., and Morgan, M.C.: Thrombocytopenia following acetazolamide (Diamox) therapy. J. Amer. med. Ass. 160 206 (1956)
- 99 Reynolds, E.H., Chanarin, J.: Anticonvulsant therapie, folic acid and vit. B 12 metabolism and mental symptoms epilepsy (AMST) 7, 291 (1966)
- 100 Richter, J., Beckebans, J., Frey, K.W., Schwarz, K., und Scriba, P.C.: Schilddrüsenunterfunktion bei sogenannter euthyreoter Struma. Radiojodspeicherungstest - proteingebundenes 127-Jod im Serum - Serumproteinbindung von Trijodthyronin 125-Jod-Schilddrüsenautoantikörper. Münch. med. Wschr. 109, 2626 (1967)

- 101 Richter, J.,
Beckeabans, J.,
Frey, K.W.,
Schwarz, K., und
Scriba, P.C.:
Schilddrüsenfunktion bei sogenannter
euthyreoter Struma. Radiojodspeicherungs-
test - proteingebundenes 127-Jod Serum -
Serumproteinbindung von Trijodthyronin
125-Jod-Schilddrüsenautoantikörper/
Münch. med. Wschr. 109, 2625 (1967)
- 102 Richter, J.,
Beckeabans, J.,
Frey, K.W.,
Schwarz, K., und
Scriba, P.C.:
Schilddrüsenfunktion bei sogenannter
euthyreoter Struma. Radiojodspeiche-
rungstest - proteingebundenes 127-Jod
im Serum - Serumproteinbindung von Tri-
jodautoantikörper.
Münch. med. Wschr. 109, 2625 (1967)
- 103 Robins, M.M.:
Aplastic anemia secondary to anticonvul-
sants.
Amer. J. Dis. Child., 104 (1962) 614
- 104 Rohrbach, P.:
Schweiz. med. Wschr. 87, 1555 (1957)
- 105 Rozbickatt, H.:
A case of thrombocytopenic induced by
primidon.
Neurol. Neurochir. Pol. 18, 655 - 657
(1968)
- 106 Slavin, R.G., and
Broun, G.O.:
Agranulocytosis after diphenylhydantoin
and chlorothiazide therapy.
Arch. intern. Med. 108 940 (1961)
- 107 Sandhofer, F.,
Sailer, S., und
Braunsteiner, H.:
Fettsäure- und Triglyceridumsatz bei
Schilddrüsenüberfunktion.
Klin. Wschr. 44, 1389 (1966)
- 108 Schindler, H.:
Wien Z. inn. Med. 43, 404 (1962)
- 109 Schindler, H.,
Korn, A.:
Med. Klinik 57 (1962) 1419
- 110 Schorsch, G.:
Epilepsie. Klinik und Forschung.
Psychiatrie der Gegenwart.
Bd. II. Berlin - Göttingen. Springer(1960)
- 111 Schulte, W.:
Epilepsie und ihre Randgebiete in Klinik
und Praxis. München, Lehmann (1964)
- 112 Schwarz, K.,
Scriba, P.C.:
Diagnostik und Therapie der Schilddrüsen-
überfunktion.
Med. Klin. 64, 469 (1969)

- 113 Schwarz, K.,
Scriba, P.C.: Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenüberfunktion.
Med. Klin. 64, 469 (1969)
- 114 Schwiek, H., und
Turba, F.: Künstliche und radioaktive Isotopen in Physiologie, Diagnostik und Therapie.
Springer Verlag Berlin - Göttingen (1961)
- 115 Scirra, D.,
Carter, S., und
Merritt, H.J.: Amer. med. Ass. 154, 827 (1954)
- 116 Scriba, P.C.,
Landgraf, R.,
Heinze, H.G., und
Schwarz, K.: Bestimmung der Bindung von Trijodthyronin an Serumprotein mittels Dextran-Gel-Filtration.
Klin. Wschr. 44, 69 (1966)
- 117 Scriba, P.C.,
Landgraf, R.,
Heinze, H.G., und
Schwarz, K.: Bestimmung der Bindung von Trijodthyronin an Serumproteine mittels Dextran-Gel-Filtration.
Klin. Wschr. 44, 69 (1966)
- 118 Scriba, P.C.,
Heinze, H.G.,
Landgraf, R.,
Frey, K.W., und
Schwarz, K.: Klinische Bedeutung der Bestimmung der Bindung von Trijodthyronin an Serumproteine mittels Dextran-Gel-Filtration.
Klin. Wschr. 44, 131 (1966)
- 119 Scriba, P.C.: Zur klin. Schilddrüsenfunktionsdiagnostik. Vergleich von Radiojodspeicherungstest, Bestimmung des proteingebundenen Jods und Bindung von Trijodthyronin an Serumproteine.
München Med. Wschr. 108, 1609 (1966)
- 120 Scriba, P.C.,
Landgraf, R.,
Heinze, H.G.: Klin. Bedeutung der Bestimmung der Bindung von Trijodthyronin an Serumproteine mittels Dextrangelfiltration.
Klin. Wschr. 44, 131 (1966)
- 121 Sellbach, H.: Die cerebralen Anfallsleiden. Im Handbuch der inneren Medizin u. Neurologie, 4. Aufl. Bd. V/3, 1082 - 1227, Verlag Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg 1953
- 122 Sharpe, D.S.: Brit. Med. J. 2, 1 (1954)
- 123 Smith, B.H., und
Mx Naughton, F.L.: Canad. Med. Ass. J. 68, 464 (1953)

- 124 Studer, H.: Pathophysiologie und Klinik der Struma. Klin. Wschr. 46, 846 (1968)
- 125 Studer, H., und Huber, H.: Schilddrüsenfunktionsprüfungen, diagnostische Ausbeute und Fehlerquellen. Schweiz. Med. Wschr. 97, 41 (1967)
- 126 Swingard, E.A., Tedeschi, D.H., and Goodman, L.S.: J. Amer. Pharm. Ass. (Sci. Ed.) 43, 114 (1954)
- 127 Tyler, M.W.: Phenacemide in treatment of epilepsy. J. Amer. med. Ass., 147 17 (1951)
- 128 Underwood, L.C.: Fatal bone marrow depression after treatment with acetazolamide (Diamox). J. Amer. med. Ass. 161 (1956) 1477
- 129 Ungar, B., and Cowling, D.C.: Megaloplastic anemia associated with anticonvulsant drug therapy. Med. J. Australia, 2 461 (1960)
- 130 Van Wezel, N.: Purpura and neutropenia in trimethadione therapy. J. Amer. med. Ass., 141 (1949)
- 131 Volterra, M., and Romualdi, G.: Brt. med. J. II 412 (1957)
- 132 Weintraub, R.M., Pechet, L., and Alexander, B.: Rapid diagnosis of drug-induced thrombocytopenic purpura. J. Amer. med. Ass. 180 528 (1952)
- 133 Weitbrecht, H.J.: Psychiatrie im Grundriß. Springer-Verlag Berlin (1968)
- 134 Wespi, H.J.: Entstehung und Verhütung des endemischen Kropfes. Münch. med. Wschr. 98, 1150 (1956)
- 135 Whitty, C.W.M.: Brit. med. J. 2, 1, 540 (1953)
- 136 Zbinden, J.: Schweiz. med. Wschr. 89, 1072 (1959)
- 137 Zöllner, N., und Eberhagen, D.: Untersuchung und Bestimmung der Lipide im Blut. Springer Verlag (1965)

Herrn Prof. Dr. Landes möchte ich für die
Überlassung des Doktorthemas danken und
Herrn Priv.Do. Dr. Scriba für die Durch-
führung der PBI und T_3 -Bestimmungen.

Lebenslauf

Am 25. August 1941 wurde ich, Hubertus Torchalla, in Beuthen, als Sohn des Kellermeisters Heinrich Torchalla und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Kreitenhubert, geboren.

Im Jahre 1945 zog meine Mutter nach Landshut, nachdem mein Vater 1943 gefallen war.

Von 1947 bis 1952 besuchte ich die Volksschule in Landshut. Im September 1952 trat ich in die Oberrealschule ein und erhielt 1963 das Reifezeugnis. Im Wintersemester 1963/64 immatrikulierte ich mich an der Universität München zum Studium der Medizin. Mein Studium setzte ich in München fort und legte hier im August 1969 die ärztliche Prüfung ab.

